

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde; Campus Buch; Robert-Rössle-Klinik; Diagnostische  
und Interventionelle Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

Dissertation

# **Ergebnisse der Laserinduzierten Thermotherapie (LITT) in der Berhandlung von Lebertumoren**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von  
Sandra Ernst  
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. J. Dudenhausen

Gutachter: 1. PD Dr. med. Ch. Stroszczynski

2. Prof. Dr. med. N. Hosten

3. Prof. Dr. med. K.-J. Wolf

Datum der Promotion: 19.02.2003

**Für meine Eltern und meine nie vergessene Tante**

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
1. Einleitung	8
2. Literaturübersicht	10
<b>2.1. Lebermetastasen</b>	<b>10</b>
2.1.1. Das kolorektale Karzinom des Menschen	10
2.1.1.1. Häufigkeit und Verteilung des kolorektalen Karzinoms	10
2.1.1.2. TNM-Klassifikationen	10
2.1.1.3. Tumormarker	12
2.1.1.4. Bisherige Standardtherapien der Primärtumoren	14
2.1.2. Kolorektale und andere karzinombedingte Lebermetastasierung	15
<b>2.2. Therapien der Lebermetastasen</b>	<b>16</b>
2.2.1. Die chirurgische Leberteilresektion	16
2.2.2. Chemotherapie bei Lebermetastasen	18
2.2.3. Andere minimal invasive Eingriffsmethoden bei Lebermetastasierung	21
2.2.3.1. Radiofrequenztherapie	21
2.2.3.2. Kryotherapie	21
2.2.3.3. Transarterielle Chemoembolisation	22
2.2.4. Laserinduzierte Thermotherapie	24
2.2.4.1. Geschichte	24
2.2.4.2. Technik	25
2.2.4.3. Ablauf	27
2.2.4.4. Histopathologische Untersuchung	29
2.2.4.5. Risiken	31
2.2.4.6. Bisherige Studien	32
3. Fragestellung	33

4.Material und Methoden	34
4.1.Material	34
4.1.1.Patienten	34
4.1.2. Auswertkriterien	39
4.1.3.PC-gestützte Datenbank	40
4.2.Methoden	41
4.2.1.Statistische Datenerhebung	41
4.2.2.Statistische Tests	42
4.2.3.Definitionen	43
5.Ergebnisse	45
5.1.Auswertung der MRT nach 24 h ; 3-; 6- Monatskontrollen post intervention	45
5.1.1.Thermal induzierte Ablationszonen	45
5.1.2.Metastasen	50
5.2.Überlebenszeit nach der Kaplan-Meier-Methode	52
5.2.1.Primärtumoren	52
5.2.2.Vorthérapien: Salvage-Ansatz oder first-Line der LITT	53
5.2.3.Palliative / Kurative Indikation in Bezug zum Alter	56
5.2.4.Liegezeiten in Bezug zum Alter und den Komplikationen	58
5.3.Klinische Verläufe	61

5.3.1. Entwicklung von intrahepatischen Re-Metastasen und nicht-hepatischer Metastasierung	61
5.3.2. Folgetherapien nach LITT	62
5.3.3. Analyse der Todesursachen	62
5.3.4. Tumormarker	63
6. Diskussion	67
6.1. LITT versus andere Therapieverfahren	67
6.1.1. Chirurgische Therapie versus LITT	67
6.1.2. Chemotherapie versus LITT	73
6.1.3. Andere ablativ Verfahren versus LITT	74
6.2. Alterseinteilung	76
6.3. Zusammenhang zwischen Ablation, TNM-Stadien, Grading und Tumormarkern	77
6.4. Ökonomische Betrachtungen	78
7. Zusammenfassung	79
8. Literaturverzeichnis	81
9. Abkürzungen	96
10. Lebenslauf	97
<b>11. Danksagung</b>	<b>98</b>

## 1. Einleitung

Die Leber ist ein Organ, in dem es gehäuft zu einer Metastasenbildung kommt.

Dies ist durch eine Metastasierung gastrointestinaler Tumoren über die Pfortader (5) zum einen sowie der Lungen- und Mammatumoren über die Arteria hepatica zum anderen bedingt. Ebenfalls wurde eine die lymphangische Metastasierung der Gallenblase beschrieben (31).

In der Behandlung von Lebermetastasen sind die Leberteilresektion und Chemotherapie die Standardtherapien. Durch Verbesserungen in der Technik, der Anästhesie und der Medikation der Chemotherapie konnten so immer mehr Patienten zu diesen Therapien hinzugezogen werden (31). Trotzdem gelten eine Vielzahl der Patienten aufgrund eines bilobulärem Befall der Leber oder der Multimorbidität als nicht resezierbar (32,33).

So ist nach Entfernung der Primärtumoren bei solitärem Befall der Leber bislang eine Leberteilresektion erfolgt, bei Inoperabilität eine palliative Chemotherapie bzw. Strahlentherapie und bei multimorbiden Patienten wurden rein symptomatische Maßnahmen durchgeführt.

Aus diesem Grunde wurden in jüngster Zeit mehrere Verfahren entwickelt, die als Alternative in den Kliniken angewendet werden. Neben den Kombinationstherapien (z.B. Radiochemotherapie) werden ebenso neue Verfahrensansätze erprobt (z.B. Hyperthermie bei Lebermetastasierung (55)). Es entstanden minimal-invasive Behandlungsmethoden wie die Kryotherapie, die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die lokale Hochfrequenztherapie. Auch die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) ist ein neues Verfahren dieser Art, mit dem seit den 90er Jahren klinische Erfahrungen gesammelt werden.

Dabei werden unter Lokalanästhesie MRT-überwachte Laserapplikatoren in die entsprechenden Areale der Leber eingeführt und eine Koagulationsnekrose induziert. Bei optimaler Platzierung und maximaler Schonung des umliegenden Parenchyms ist diese Tumordestruktion wiederholbar.

Durch die Weiterentwicklung der Applikatoren in den letzten Jahren konnten die Ergebnisse in der Ablation verbessert werden (67). Aus anfänglich rein palliativem Ansatz werden heute zunehmend Patienten unter kurativer Intention, das heißt einer kompletten Ablation, mit der LITT behandelt.

In der vorliegenden Arbeit werden 43 Patienten im Alter von 46-79 Jahren diskutiert, die mit der LITT an der Leber therapiert wurden. Dabei wurden Vorthérapien, Komplikationen, Liegezeit und Überlebensraten betrachtet.

Durch eine engmaschige bildmorphologische Kontrolle wurde der Verlauf bis zu 12 Monaten nach der LITT untersucht. Dazu wurden in 3-monatigem Abstand ein MRT, CT oder eine Oberbauchsonographie durchgeführt.

Desweiteren kam es zur Protokollierung von Spätkomplikationen und der Todesanalyse innerhalb der Beobachtungszeit.

Im Folgenden soll ein Vergleich des Therapieansatzes, der Nebenwirkungen und den ökonomischen Betrachtungen der LITT mit unseren Ergebnissen und denen der Literatur gegenüber anderen Verfahren wie die Leberteilresektion und die Chemotherapie - ebenfalls aus Literaturangaben – diskutiert werden.



## 2. Literaturübersicht

### 2.1. Lebermetastasen

Da das kolorektale Karzinom als Primärtumor bei den Lebermetastasen überrepräsentiert ist, wird im Folgenden näher darauf eingegangen.

#### 2.1.1. Das kolorektale Karzinom des Menschen

##### 2.1.1.1. Häufigkeit und Verteilung des kolorektalen Karzinoms

Das kolorektale Karzinom ist nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Todesursache bei Tumorerkrankungen in Deutschland.

Die Inzidenz in Deutschland beträgt 35 von 100 000, das heißt 35 von 100 000 Personen erkranken jährlich. Es kommt zu einer jährlichen Mortalität von 25,5 pro 100 000 Einwohner (1).

In den letzten Jahren ist eine zunehmende Häufigkeit der Erkrankung bei Männern festgestellt worden (2).

Basierend auf der WHO-Mortalitätsdatenbank erkrankten im Jahre 2000 global insgesamt 945 000 Personen am kolorektalen Karzinom, davon 499 000 (53%) Patienten männlichen und 446 000 (47%) weiblichen Geschlechtes. Dies entspricht 9,4% aller Tumoren. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in etwa bei 40-50%, wobei keine gravierende Differenz zwischen Entwicklungsländern und der industrialisierten westlichen Welt zu erkennen ist. Jedoch überwiegt die Inzidenz in Nord Amerika, West Europa und Australien / Neuseeland gegenüber Afrika und Asien (3).

##### 2.1.1.2. TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms (4)

Die TNM-Klassifikation, das Grading und die Tumormarker sind entscheidend für die Auswahl der Behandlungen der Primärtumoren, aber auch für die der Fernmetastasen, welche im Kapitel 2.1.1.4. erläutert werden. Ebenfalls erlaubt diese Einteilung eine Einschätzung auf die Prognose des Krankheitsverlaufes. Um die

Schweregrade der behandelten kolorektalen Tumoren der 43 Patienten zu verdeutlichen, sind die Klassifikationen nochmals aufgeführt.

- T-Klassifikation:
- T1:Tumor infiltriert die Submukosa
- T2:Tumor infiltriert Muscularis propria
- T3:Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in
  - nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
- T4:Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und / oder
  - perforiert das viscerale Peritoneum
- N-Klassifikation:
- NX:Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0:keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1:Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
- N2:Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
- M-Klassifikation:
- MX:Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0:keine Fernmetastasen
- M1:Fernmetastasen
- Histopathologisches Grading:
- GX:Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
- G1:Gut differenziert
- G2:Mäßig differenziert
- G3:Schlecht differenziert
- G4:Undifferenziert

### 2.1.1.3. Tumormarker

Tumormarker sind zumeist nur tumorassoziierte Signalsubstanzen des Tumorgeschehens von Protein-, Kohlenhydrat- oder Lipidcharakter, die intrazellulär oder als Epitope vorkommen (76,77).

Ihrer Herkunft nach handelt es sich um Vorstufen normaler Antigene, wie Blutgruppensubstanzen (z.B. CA19/9), ektopisch gebildete Hormone oder Enzyme oder karzinofoetale Antigene (z.B. AFP, CEA) (78).

Ihre Konzentration im Blut resultiert sich als Funktion der Tumormarker-Expression, -Synthese, -Freisetzung, -Katabolismus, -Exkretion sowie der Tumorblutversorgung. Die Tumormarker sind in hohem Maße mit der Entstehung, Ausbreitung und therapiebedingter Tumorverkleinerung korreliert.

Sie werden zu Verlaufskontrollen hinzugezogen. Dabei muss beachtet werden, dass wegen der möglichen Absolutdifferenzen die Verwendung eines einheitlichen Tumormarkersystems von demselben Hersteller unerlässlich ist, so dass nicht-tumorbedingte Spiegelschwankungen möglichst eliminiert werden (78).

Grundsätzlich liegen die Sensitivitätsraten verschiedener Ziel-Tumormarker bei lokal begrenzten Tumoren im Bereich <50%, bei ausgedehnten Tumoren mit Metastasierung bei >50%. Diese Korrelation des prätherapeutischen Tumorspiegels mit dem Ausbreitungsstadium ist für viele Tumoren gesichert und hat darüber hinaus für einige Marker auch prognostische Bedeutung (19/9,CEA), da die prätherapeutische TM-Erhöhung mit einer verkürzten rezidivfreien Zeit einhergeht.

Unter den Tumorbehandlungen wurden 3 Verlaufsmuster beobachtet:

- 1.) TM-Spiegel-Abfall in Abhängigkeit von ihrer „physiologischen“ HWZ, beispielsweise CEA: 3-8 d, in dem Normbereich als Hinweis auf vollständige Tumorentfernung (postoperativ) bzw. langsamer als Zeichen einer Therapieresponse (Radio-und Chemotherapie);
- 2.) TM-Spiegel-Persistenz im pathologischen Bereich bzw. nach kurzfristigem Abfall Wieder- und Weiteranstieg als Hinweis auf Residualtumoren und / oder Metastasierung bzw. als Zeichen einer fehlenden Therapieresponse;
- 3.) TM-Spiegel-Wiederanstieg nach erfolgter Normalisierung (z.B. postoperativ) als dringender Hinweis auf ein Rezidiv, wobei im günstigsten Fall mit einer Vorzeitigkeit von 1-6 Monaten vor den anderen klinischen Verfahren das Tumorverhalten reflektiert werden kann (78,77).

Als etablierte TM des Intestinaltraktes werden heutzutage die CEA, CA 19/9, CA 72/4 und für das HCC das AFP gerechnet.

#### **CEA-Verhalten:**

Nach kurativer Operation des Primärtumores und / oder von isolierten Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom normalisiert sich der CEA-Spiegel im Laufe von 3-4 Wochen. Es ist der Tumormarker der Wahl in der Verlaufskontrolle bei Primärtumoren oder Metastasen des kolorektalen Karzinoms (78).

#### **CA 19/9-Verhalten:**

Das Glykolipid, welches vor allem bei Kolon-, Pankreas- und Magenkarzinom vorkommt, besitzt keine Abhängigkeit vom Rauchen oder vom Alter, jedoch bestimmen sich beim weiblichen Geschlecht höhere Werte als beim männlichen (79). Die CA 19/9 ist als Blutgruppenderivat bei Menschen mit Lewis a/b-negativ nicht exprimiert, bei Personen mit Lewis a/b-positiven Blutkonstellationen dagegen ist es regelmäßig und in sehr hoher Konzentration (bis >10 000 U/ml) in den Körpersekreten vertreten und deshalb dort nicht pathognomonisch verwertbar (78).

Nach einer therapeutischen Anwendung mit Ablation des Tumores oder dessen solitären Metastasen senkt sich der CA 19-9-Spiegel innerhalb von 3-4 Wochen. Differentialdiagnostisch ist zu beachten, dass es ebenfalls zu einem Anstieg bei Erkrankungen kommt, die mit schweren Leber- und Gallenwegsschäden einhergehen. Deshalb sollte stets ein Zweitmarker, wie beispielsweise die CA 72-4 hinzugezogen werden (78).

#### 2.1.1.4. Bisherige Standardtherapien der Primärtumoren

##### Chirurgie:

Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist die chirurgische Resektion, die bei dem kolorektalen Karzinom in einer sogenannten en-bloc-Resektion durchgeführt wird. Dabei wird der gesamte Tumor in seiner Ausdehnung, einschließlich eines Sicherheitsabstandes von 5 cm nach oben und unten, unter Mitnahme der Gefäße und Lymphknoten in einem „Block“ entfernt.

Ist der Tumor allerdings sehr ausgedehnt und an die Beckenwand herangewachsen, ist eine vollständige Resektion mit Sicherheitsabständen nicht mehr möglich. In diesem Fall muss eine nachfolgende Chemotherapie oder Bestrahlung eingeleitet werden (1).

##### Strahlentherapie:

Die Strahlentherapie erfolgt normalerweise mit Hilfe ionisierender Strahlen. Auf eine Nachbestrahlung kann nur in ganz frühen Tumorstadien ohne Beteiligung der Lymphknoten und ohne Risikofaktoren verzichtet werden.

Erfolgt eine solche Behandlung, geschieht das mit Photonen, die durch einen Beschleuniger erzeugt werden. Dabei kommt es zu Strahlendosen zwischen 40 und 60 Gy. In der Regel wird täglich über 5-7 Wochen bestrahlt (1).

##### Chemotherapie:

Eine alleinige Chemotherapie ist auf Dauer nicht wirksam (1). Allerdings wird heutzutage in den meisten Zentren eine Kombination aus Chemotherapie und Strahlentherapie vor (neoadjuvant) oder nach (adjuvant) einer Operation durchgeführt (1).

Die einzelnen Zytostatika werden im Kapitel 2.2.2. genauer besprochen.

### 2.1.2. Kolorektale und andere karzinombedingte Lebermetastasierungen

Die Leber ist das häufigste „Zielorgan“ für Karzinommetastasen (11). Im Falle einer Fernmetastasierung ist die Leber zu 30-50% befallen (9,10,11). Die Häufigkeitsverteilung bezüglich ihrer Herkunft ähnelt der allgemeinen Krebsstatistik von Primärtumoren (5).

Die überwiegende Zahl der malignen Geschwülste der Leber sind Metastasen. Aufgrund der funktionell anatomischen Besonderheit der Leber als „Filter“ des Portalkreislaufes sind gastrointestinale Karzinommetastasen überrepräsentiert. Eine lymphangische Metastasierung ist, abgesehen von Karzinomen der Gallenblase, sehr selten (11).

Die Metastasen der Leber wachsen selten diffus, überwiegend nodulär.

Eine diffuse karzinomatöse Infiltration des Lebergewebes findet man bei kleinzelligen Karzinomen, vor allem der Lunge und der Mamma.

Nodulär-knotige Metastasen können singulär oder auch multipel auftreten.

Diese Aussagen werden durch verschiedene histologisch gesicherte Statistiken belegt (5,6).

Obwohl in absteigender Häufigkeit als Primärtumor das bronchopulmonale Karzinom (27%) an erster Stelle vor dem kolorektalen Karzinom (15%), Pankreaskarzinom (10%), Mammakarzinom (9%) und dem Magenkarzinom (7%) zu finden ist, sollte bedacht werden, dass das kolorektale Karzinom eine höhere Metastasierungstendenz in die Leber aufweist (5). Grundlage ist die physiologische Perfusion der Leber. Über die Vena portae kommt es zu einer hämatogenen Metastasierung des Gastrointestinaltraktes, über die Arteria hepatica werden Lungengeschwüre, Mammakarzinome, aber auch maligne Melanome in die Leber verschleppt.

Innerhalb des gastrointestinalen Traktes dominiert das kolorektale Karzinom, was durch die vorher genannte Physiologie erklärt wird.

Als primäre Leberkarzinome im weiteren Sinn werden das hepatozelluläre Karzinom (HCC) der Hepatozyten (90% der primären Leberkarzinome) und das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), ausgehend von den intrahepatischen Gallenwegen (10%), zusammengefasst. In Europa und in den USA liegt die Inzidenz bei den Frauen bei

1-2 und den Männern bei 3-4 Neuerkrankungen /100.000 /Jahr. Dabei liegt der Altersgipfel bei 50-60 Jahren (86).

## **2.2. Therapien der Lebermetastasen**

### **2.2.1. Die chirurgische Leberteilresektion**

Die Ursprünge der resezierenden Leberchirurgie reichen bis in das letzte Jahrhundert zurück, als Langenbuch 1888 erstmals die operative Entfernung eines „Schnürlappens“ der Leber beschrieb. Bis in die 60er Jahre blieb dieses Verfahren aufgrund hoher Mortalitätsraten jedoch die Ausnahme (31).

Nach Verbesserung des operativen Managements, der Diagnostik und der Nachsorgeprogramme wurde die Teilresektion der Leber eine gängige Methode der Tumorentfernung zur Therapie von Lebermetastasen, die ihren kurativen Ansatz bei soliden Lebermetastasen fand. Sie kann heutzutage mit einer sehr geringen perioperativen Mortalität von <3% durchgeführt werden (31).

Die Indikationsstellung beschränkt sich jedoch auf Patienten mit folgenden Kriterien (12,59,60):

- Vollständige Resektion des Primärtumors: Status:R0
- Keine extrahepatischen Metastasierungen
- Keine anderen allgemeinen Kontraindikationen in der Chirurgie
- Geringer Differenzierungsgrad

Die Prognose wird durch das Alter (61), Primärtumorstadium (62), CEA-Spiegel (32), Anzahl, Größe und Lokalisation der Metastasen bestimmt. Auch die Kriterien der synchronen oder metachronen Metastasenbildung, des Sicherheitsabstandes, des Blutverlustes und der Durchführung einer anatomischen oder „limited“ Resektion werden als relevant angesehen (32,33). Verschiedene Autoren haben so versucht, geeignete Prognose-Scores aufzustellen:

- Prognose-Score nach der „Association Francaise de chirurgie“ (32)
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Risikoscore“ (CRS) (33)

Dabei beträgt die 5-Jahres Überlebensrate 25-44% mit einer operativen Mortalitätsrate von <5% (12-15). Das entspricht einer medianen Überlebensrate von 27-46 Monaten (23,31).

Maximal 20-25% der Patienten mit kolorektalem Karzinom können kurativ reseziert werden (83). Eine R0-Resektion bei nicht-kolorektalen-nicht-neuroendokrinen Lebermetastasen (NKNN) ist dagegen meistens aufgrund des Vorliegens von extrahepatischen Metastasen und den sehr ungünstigen Spontanverläufen in den seltenen Fällen möglich (83).

#### **Studien (mit >100 Patienten) zur Lebermetastasenresektion kolorektaler Karzinome**

<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Anzahl Pat.(n)</u>	<u>Mortalität</u>	<u>5-Jahres-ÜLR(%)</u>
<b><u>Gayowski(61)</u></b>	<b><u>1994</u></b>	<b><u>301</u></b>	<b><u>0</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b><u>Lehnert(60)</u></b>	<b><u>1995</u></b>	<b><u>182</u></b>	<b><u>2,8</u></b>	<b><u>24</u></b>
<b><u>Jaeck(64)</u></b>	<b><u>1997</u></b>	<b><u>1818</u></b>	<b><u>2</u></b>	<b><u>26</u></b>
<b><u>Rees(66)</u></b>	<b><u>1997</u></b>	<b><u>107</u></b>	<b><u>1</u></b>	<b><u>37</u></b>
<b><u>Bakalakos(65)</u></b>	<b><u>1998</u></b>	<b><u>301</u></b>	<b><u>1,1</u></b>	<b><u>29</u></b>
<b><u>Fong(33)</u></b>	<b><u>1999</u></b>	<b><u>1001</u></b>	<b><u>2,8</u></b>	<b><u>37</u></b>
<b><u>Scheele(84)</u></b>	<b><u>2001</u></b>	<b><u>654</u></b>	<b><u>5,8</u></b>	<b><u>36</u></b>



### Studien zur Lebermetastasenresektion anderer Primärtumoren (83)

<u>Primärtumoren</u>	<u>Resektionen</u>	<u>mediane ÜLZ(Mo)</u>	<u>5-JÜLR</u>
<u>Magenkarzinom</u>	<u>64</u>	<u>4-18</u>	<u>1,6</u>
<u>Exokrines PankreasCa</u>	<u>19</u>	<u>3-11</u>	<u>0</u>
<u>Gallengangs- oder</u>			
<u>Gallenblasenkarzinom</u>	<u>18</u>	<u>5</u>	<u>-</u>
<u>Leiomyosarkom d.</u>			
<u>Magens</u>	<u>26</u>	<u>11</u>	<u>15</u>
<u>Nierenzellkarzinom</u>	<u>29</u>	<u>28</u>	<u>22</u>
<u>Melanom</u>	<u>26</u>	<u>k.A.</u>	<u>7,7</u>
<u>Mammakarzinom</u>	<u>91</u>	<u>10-37</u>	<u>11</u>

#### 2.2.2. Chemotherapie

Zytostatika hemmen die Zellproliferation und induzieren die Apoptose. Dies betrifft nicht nur die Tumorzellen, sondern auch das gesunde Gewebe, was sich in den Nebenwirkungen der Chemotherapie bemerkbar macht. Aus diesem Grund versuchte man in den letzten 20 Jahren die Wirkung auf die gesunden Zellen zu minimieren, wobei die geringe therapeutische Breite der Zytostatika limitierend wirkte (16).

Hinzu kommt, dass die individuelle Verträglichkeit beim Patienten nicht vorausgesagt werden kann. Im Folgenden soll auf den Standard der Chemotherapie bei gastrointestinalen Tumoren und ihrer Nebenwirkungen eingegangen werden.

Auch hier wird eine Risikogruppen-Einteilung vorgenommen. Faktoren, die zur Einteilung dienen, sind: Alkalische Phosphatase, Anzahl der Metastasen, Lokalisation der Metastasen, Leukozyten und der klinische Prozess. So entstanden Patienteneinteilungen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko (92).

<u>Risiko</u>	<u>mittleres Überleben</u>	<u>Kriterien</u>
<u>(92)</u>		
<u>Niedriges Risiko</u>	<u>15 Monate</u>	<u>1 Metastase, AP normal</u>
<u>Mittleres Risiko</u>	<u>10,7 Monate</u>	<u>mehrere Met., AP normal</u>
<u>Hohes Risiko</u>	<u>6,1 Monate</u>	<u>mehrere</u>
<u>Met.,AP↑,Leukos↑</u>		

Zu den am häufigsten verwendeten Zytostatika bei Lebermetastasierung gehören 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Leucovorin. Eine weitere Auflistung findet sich in Tabelle 2.2.2.1.

Wie erwähnt, ist das Hauptproblem der Chemotherapie der gleichzeitige massive Untergang von gesundem Gewebe und die darauf basierenden Nebenwirkungen, die das Risiko dieser Methode begründen.

Im Vordergrund steht die **Knochenmarkstoxizität**, aus der folgende Veränderungen resultieren:

#### **Leukopenie (16):**

- Maximum in aller Regel 7-10 Tage nach Erhalt der Chemotherapie
- resultierende erhöhte Infektanfälligkeit (17)
- bakterielle Infektionen bei Patienten mit Neutrophilenzahlen  $\leq 500 \times 10^6/l$  können innerhalb von Stunden zu einer lebensbedrohlichen Sepsis führen (18)
- eine Risikostratifizierung in high risk Patienten (Neutrophilenzahlen  $< 100 \times 10^6/l$ , lange Neutropeniedauer  $> 7$  Tage) und low risk Patienten wurde aus diesem Grunde eingeführt (19/20).

#### **Thrombopenie (16):**

- Auftreten ca. 10-20 Tage nach Zytostatikaverabreichung (16)
- begleitende petechiale Blutungen an den Beinen oder den Schleimhäuten bei Werten  $< 20 \times 10^9/l$

#### **Anämie (16):**

- häufige Begleiterscheinung, die multifaktoriell durch das Tumorleiden bedingt ist (z.B. Medikamententoxizität, Radiochemotherapie, Knochen-marksinfiltration, Blutverlust, Hämolyse, aber auch Eisen- und Vitamin-mangel (16) )
- vor allem platinhaltige Verbindungen
- erste Symptome 3-6 Wochen nach Medikamentengabe (21), daher wird eine gleichzeitige Erythropoetingabe empfohlen (21)

Letztendlich ist die Lebensqualität für den Patienten das Entscheidende. Neben der Knochenmarkstoxizität limitieren die **gastrointestinalen Nebenwirkungen** das Wohlbefinden des Patienten.

Neben Übelkeit und Erbrechen (22) kann es zu Mukositis und Diarrhoe kommen. Diese zeigen sich durch Schmerzen der Schleimhäute beim Schlucken oder Bauchkrämpfe. Da die Schleimhautbarriere zerstört wird, können pathogene Keime in die Blutbahn gelangen und Infektionen hervorrufen (22).

Dies tritt ca 7-10 Tage nach Zytostatikagabe auf. Dabei führen Medikamente wie 5-FU, Methotrexat und Adriamycin eher zu einer Mycositis.

Ebenso müssen **Neuro-, Nephro- und Kardiotoxizität**, aber auch die **Alopezie** beachtet werden. Die verschiedenen Nebenwirkungen der wichtigsten Medikamente sind der Tabelle 2.2.2.1. zu entnehmen.

Tabelle 2.2.2.1.

<u>Antimetabolite</u>		<u>Gastrointest.NW</u>	<u>Alopezie</u>	<u>Besonderes</u>
<u>Methotrexat</u>		<u>Mycositis (++)</u>	<u>___ (+)</u>	
<u>5-FU</u>		<u>Mycositis/Diarrhoe</u>	<u>___ (+)</u>	

<u>Alkylantien</u>				
<u>Cyclophosphoamid</u>		<u>Übelkeit/ Erbrechen</u>	<u>Nur ___ in hoher Dosis</u>	<u>Hämorrhagische Zystitis</u>

<u>Platin- Verbindungen</u>				
<u>Cisplatin</u>		<u>Übelkeit/ Erbrechen</u>	<u>___ (+)</u>	<u>Nephro-, Neuro-und Oto-toxisch</u>
<u>Carboplatin</u>		<u>Übelkeit/ Erbrechen</u>	<u>___ (+)</u>	<u>Nephrotoxisch</u>

### **2.2.3. Andere minimal invasive Eingriffsmethoden bei Lebermetastasierung**

#### 2.2.3.1. Radiofrequenztherapie

Radiofrequenzwellen (RF-Wellen) werden schon seit den 60er Jahren zur Behandlung von intrazerebralen Tumoren unter stereotaktischer Streuung eingesetzt. Seit einigen Jahren kommt die RF-Therapie auch mit dem Schwerpunkt der Behandlung maligner Lebertumoren zum Einsatz. Ähnlich der LITT wird auch hier über eine lokale Temperaturerhöhung eine Koagulationsnekrose bewirkt. Über mono- oder bipolare Antennensysteme werden Wellenlängen zwischen 300-500 kHz in das Gewebe eingebracht, mit dem Resultat einer Temperaturerwärmung des Zielgebietes von bis zu 90°C, bedingt durch einen hohen Gewebewiderstand, der zu einer atomaren Reibungswärme führt. Dabei wird das Ausmaß der Erwärmung und die daraus resultierende Morphologie durch die jeweiligen Gewebeeigenschaften beeinflusst (37,23).

Zur Nadelplatzierung wird als Monitoring-Verfahren zumeist die Sonographie genutzt. Als Temperaturkontrolle kann dies aber nicht dienen. So hat man sich im weiteren Follow up das Spiral-CT zu Hilfe gezogen. Der MRT-Einsatz ist nicht möglich, da die RF-Wellen zu Interferenzen und Artefakten führen (37-39,23).

#### 2.2.3.2. Kryotherapie

Die Kryotherapie wird bei Tumoren von <5 cm meist intraoperativ (also am offenen Abdomen!) oder laparoskopisch verwendet (81). Sie beruht auf der Einbringung von Kryosonden und repetitiven Gefriervorgängen in einem definierten Zielgewebe. Dabei kommt es zu Temperaturabfällen von bis zu -190°C. Diese Unterkühlung wird durch die Einleitung von flüssigem Stickstoff erreicht. Der anschließende Auftauprozess führt zu Rupturen der Zellmembranen und kleinen Blutgefäßen, zu Flüssigkeitsverschiebungen von intra- nach extrazellulär mit der Folge einer lokalen Hypoxie. Dadurch wird eine irreversible Zellschädigung hervorgerufen (40,41).

Zur Sondenplatzierung wird laparotomiert, so dass dieser Eingriff bei komplikationslosem Verlauf mit einer Klinikaufenthaltsdauer von ca. 6-10 Tagen verbunden ist (37).

Auch hier wird die Sonographie zum Monitoring intraoperativ genutzt (42).

Technische Probleme sind bis zum heutigen Stand die temperaturresistenten Materialien und das Sondierungsdesign (23).

Als Komplikation wird das sogenannte „Ice-cracking“ (durch unterschiedliche Ausdehnung und Spannung oder durch Bewegung der Kryosonden kann es zum Bruch des Eisballes mit Einblutung oder Gallefisteln kommen) (82) beschrieben. Weiterhin werden Leberabszesse (82), Pleuraergüsse (82), generalisierte Hypothermie (82), Koagulopathie und akutes Nierenversagen (81) aufgezählt. Dabei liegt die Letalität nach der Kryotherapie bei 4% (81).

#### 2.2.3.3. Transarterielle Chemoembolisation

Bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) erfolgt die Kombination einer intraarteriellen Infusion von Chemotherapeutika mit der Embolisation der vaskulären Versorgung der Tumoren, wodurch eine Wirkungsverstärkung gegenüber der alleinigen Anwendung beider Verfahren erzielt werden kann.

Hierbei basiert die TACE auf der Erkenntnis der unterschiedlichen Gefäßversorgung der hepatozellulären Karzinome und des normalen Leberparenchyms.

Während das HCC und maligne Lebermetastasen über die Leberarterien mit Blut versorgt werden, erfährt das extratumorale Lebergewebe eine portalvenöse Blutversorgung (43).

So kann die TACE ischämische Tumornekrosen unter Schonung des Leberparenchyms hervorrufen. Durch die selektiv intratumorale Applikation der Chemotherapeutika werden höhere Wirkstoffkonzentrationen im Tumorgewebe als bei einer intraarteriellen Chemotherapie erreicht (44).

Bei der Embolisation der Arterien werden partielle Verstärkungen der Chemotherapeutikawirkung durch Hypoxie (45) und eine erneute

Zytostatikaaufnahme in die Tumoren bei verlangsamten arteriellen Blutfluß erzielt (46).

Vor dem Eingriff muss der Patient nüchtern sein. Es erfolgt die Katheterisierung über die A. femoralis, mitunter auch transbrachial. Die Sondierung wird unter Durchleuchtung durchgeführt (44).

Zu den Komplikationen zählen vor allem die technischen Probleme bei Punktion, Kathetermanipulation und Applikation der Medikamente. Gleichmaßen können auch unerwünschte Wirkungen lokal im Zielgebiet durch die Medikamente und die Embolisate auftreten.

Desweiteren seien hier andere noch mögliche perkutane, minimal-invasive Verfahren genannt, wie die Äthanolinstillation (48) (PAI oder PEI), Mikrowellenkoagulation (49), heiße Kochsalzinjektion (50), Essigsäure (51), der fokussierte Ultraschall (52) und nicht zuletzt die Gentherapie (53), deren Bedeutung bei der Behandlung von Lebertumoren sicher in der Zukunft immer mehr an Gewicht gewinnen wird.

#### **2.2.4. Laserinduzierte Thermotherapie**

Eine minimal-invasive Methode der Ablation von Tumoren ist die perkutane Laserinduzierte Thermotherapie. Im Folgenden soll ein Abriss zur Darstellung der Geschichte, des Aufbaus und der Durchführung der LITT aufgeführt werden.

##### 2.2.4.1. Geschichte

Die erstmalig 1983 von Stephen Bown und Peter W. Ascher beschriebene Laserinduzierte Thermotherapie stellte eine neue Behandlung maligner Lebertumoren dar. Von entscheidender Bedeutung war und ist heute noch die Induktion ausreichend großer Läsionen zur kompletten Ablation, da das behandelte Gewebe nach der thermalen Zerstörung in situ verbleibt.

Immer wieder wurde das Prinzip durch eine Verbesserung der Lasertechnik erweitert (25,26). So wurde es möglich, zunehmend größere Tumoren komplett ablativ bei maximaler Schonung des umliegenden gesunden Gewebes zu behandeln (29,30).

Darüber hinaus findet dieses Verfahren in der Neurochirurgie, in der Orthopädie, bei Gefäßtumoren und in der Missbildungsbehandlung, Urologie, Gynäkologie, Otorhinolaryngologie, der Chirurgie und der interventionellen Radiologie seine Anwendung.

Anfang der 90er Jahre gelangte die Methode nach Deutschland, wo sie erstmals in Studien überprüft und später in der Klinik eingesetzt wurde.

#### 2.2.4.2. Technik

In der Robert-Rössle-Klinik wird der auch für andere Therapien gebräuchliche Nd:YAG-Laser benutzt, der mit einer Wellenlänge von 1064 nm arbeitet und ein Leistungsspektrum von 5-32 Watt hat (24).

Die Laserfaser hat eine genügende Länge (ca.12 Meter), so dass eine Anwendung im MRT erst möglich wird (25).

Der Applikator ist am distalen Ende einer 400 µm Quarzfaser (Mikrodom-Applikator, Hüttinger Medizintechnik GmbH, Umkirch (67)) montiert und enthält in seinem flexiblen plastischen Element feine Streuungspartikel, wodurch eine konstante Lichtstreuung entlang des aus temperaturstabilen Kunststoffmaterial bestehenden Endes möglich wird. Dabei beträgt die „aktive Länge“ des Streuungsapplikators 30 mm.

Die erwähnte Wellenlänge von 1064 nm ist deshalb so gewählt, weil die Selbstabsorption der Materialien dadurch klein gehalten wird. So ist der Gebrauch hoher Leistungen ohne das Risiko der Selbstzerstörung der Laserfaser durch Überhitzung möglich. Aus diesem Grund wird der Applikator mit einer Kühlflüssigkeit umspült, so dass es bei einer Leistung von 30 W zu einer Temperaturentwicklung mit Kühlflüssigkeit bis zu 60°C in Minutenbereichen, statt ohne Kühlmedium bis zu 150° im Sekundenbereich kommen kann (26).

Der Außendurchmesser beträgt 9 French ( 9 F Power-Laser-Set, Somatex GmbH, Berlin(67)), das Lebergewebe wird nur im notwendigen Maße koaguliert, was im MRT - Monitoring an Hand des Thermoefektes kontrolliert wird. Der Thermoefekt wird durch eine Signalabschwächung sichtbar.

Der Aufbau ist in Abbildung 2.2.4.1. dargestellt.



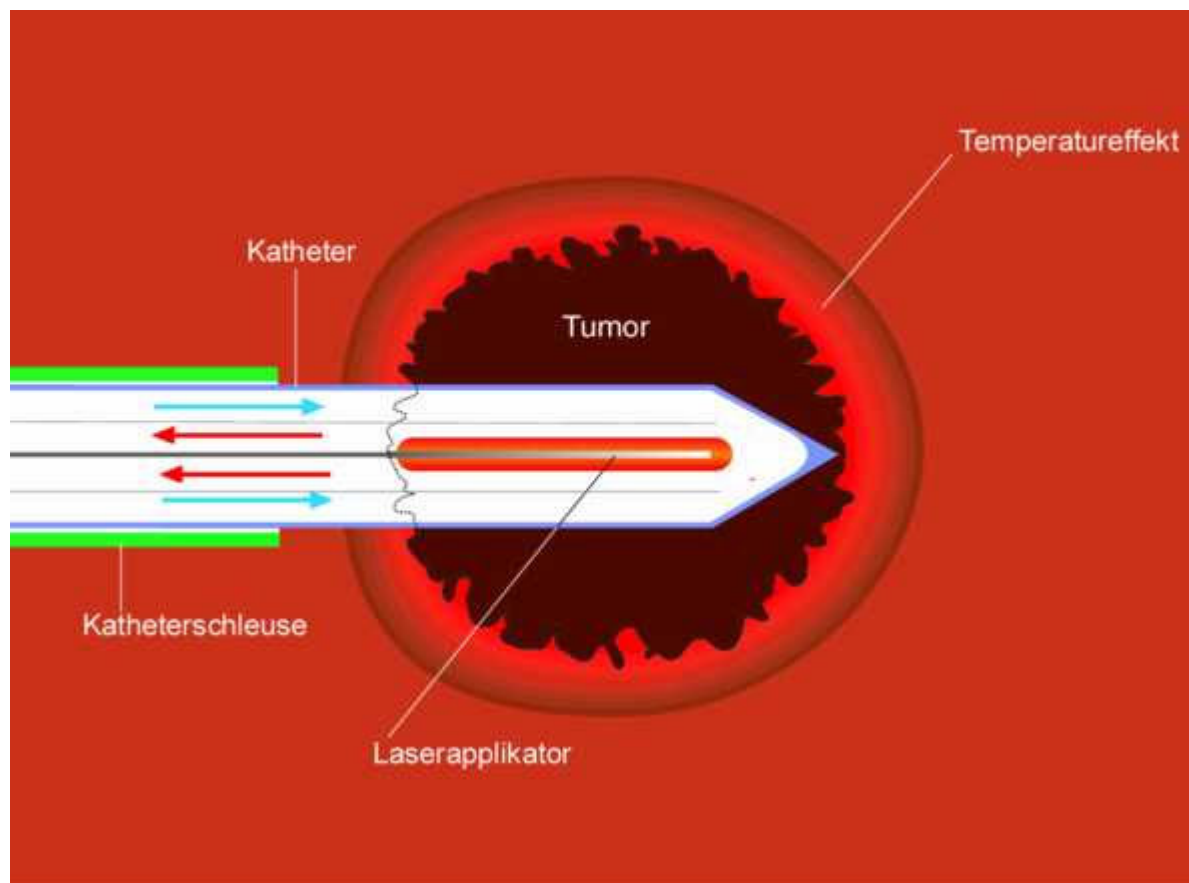


Abb. 2.2.4.1.

Eine weitere Unterteilung liegt in der Applikatorspitze. Es existieren runde und spitze Laserapplikatorsysteme.

Die Anwendung ergibt sich aus der Lokalisation der Metastase (67).

Aus den bisherigen Forschungen der Robert-Rössle-Klinik ergaben sich folgende Sachverhalte:

Bei Lokalisation von Lebermetastasen an der Grenzfläche der Leber und unter dem Diaphragma führt die Anwendung von runden Laserapplikatorsystemen zu einer sichereren Metastasenablation durch eine bessere Positionierung des Lasers in der Mitte der Metastase. Ebenfalls führt der, durch Benutzung runder Applikator-Systeme bedingte verringerte Totraum (1cm) durch den Wegfall der Spitze (0,5-1cm mehr bei spitzen Applikator-Systemen) zu einem besseren Ergebnis (67).

#### 2.2.4.3. Ablauf



Zur Planung wird zunächst eine präinterventionelle Magnetresonanztomographie (MRT) mittels eines leberspezifischen Leberkontrastmittels (Resovist®) standardisiert durchgeführt.

- Präkontrast: Flash 2D-Sequenz in transversaler und sagitaler Schichtorientierung, sowie T 1 - und T 2- gewichteter Sequenzen in transversaler Schichtorientierung.
- Postkontrast: FLASH 2D-Sequenzen in transversaler und sagitaler Schichtorientierung (29).

Desweiteren sind Gerinnungswerte und Tumormarker zu bestimmen, sowie der allgemeine Aufnahmestatus inklusive eines Blutbildes zu dokumentieren (24).

Vor dem Eingriff wird ein Analgetikum verabreicht ( Dolantin®) (24).

Der Tumor wird CT- oder MRT-gesteuert punktiert. Über eine Hohlneedle wird nach Einbringung eines Drahtes die Führungsschleuse im Ziel platziert. Nach Einführung des lichtdurchlässigen Katheters erfolgt die Laserablation unter MRT-Monitoring.

Nach der Laserung wird die Kontrolle des Ablationsergebnisses unter kontrastmittelgestützter MRT durchgeführt.

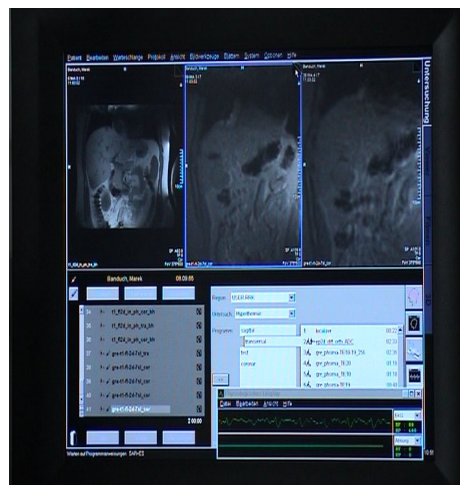
Nach Entfernung des Applikators wird mit einem Fibrinkleber die Wunde verschlossen. Das Procedere erfolgt unter sterilen Bedingungen.

Nach der Anwendung verbleibt der Patient, sofern keine Komplikationen auftreten, für 6 Stunden im Bett und wird weitere 24 Stunden unter regelmäßiger Kontrolle des Blutdruckes, Pulses und der Körpertemperatur stationär überwacht.

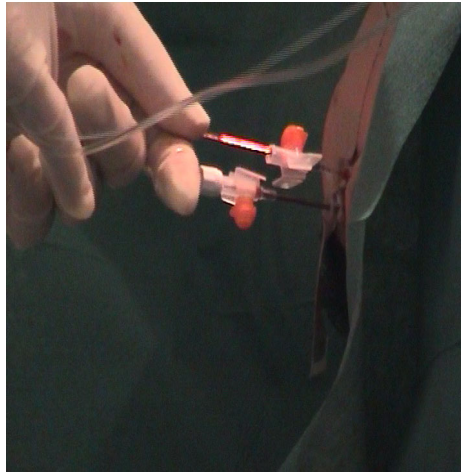
Eine bildmorphologische Kontrolle findet am darauffolgenden Tag, nach 1 Monat und dann in je 3-monatigem Abstand statt (24).



Patient wird vor der Behandlung nochmals in Tumorgöße und Lage per MRT kontrolliert



MRT-Monitoring der Thermoablation



Einführen des Applikators in die Schleuse



Dornier Medilas fibertom 5100



Herausziehen der Applikatoren nach LITT

#### 2.2.4.4. Histopathologische Untersuchungen

Die interstitielle Laserapplikation mit einer blanken Quarzfaser führt - wie erwähnt – aufgrund seiner hohen Leistungsdichte am Laser – Gewebe – Übergang schon bei niedrigen Leistungen von 1 Watt und nach kurzer Zeit (1-2 min) zur Karbonisation des Gewebes. Diese Karbonisation verhindert einen weiteren Wärmetransfer in tiefere Gewebeanteile und begrenzt die Ausdehnung der thermischen Schädigungszone auf Läsionen von <1 cm (26-28). Zur Induktion größerer Areale ist folglich eine Übertragung höherer Laserleistungen bei gleichzeitiger Verhinderung der Karbonisation notwendig (siehe Kapitel 2.2.4.2.).

In einer ex-vivo-Studie von Ritz (90) wurden die optischen Parameter von tumoralem und gesundem Gewebe untersucht. Ritz fand heraus, dass die optische Eindringtiefe in den Tumor weit höher war als in das gesunde Parenchym. Dies wird durch eine niedrige Absorption und Streuung hervorgerufen. Korrelierend dazu war die applikatorferne Temperatur in-vivo im Tumorgewebe erhöht.

In einer experimentellen Studie von Filler et.al. (30) von 2001, wurde eine 4-Schichteinteilung nach Thermoablation beschrieben.

Zwei innere Zonen in der direkten Umgebung der Applikatorspitze wurden dabei als Kernzonen definiert, innerhalb derer eine komplette Gewebeablation festgestellt wurde.

- 1.Schicht::Es kam zu einer Karbonisation in der unmittelbaren Umgebung des Applikators, deren Ausmaß von Länge und Höhe der Behandlung abhing.
- 2.Schicht::Es kam ebenfalls zur Aufhebung der zytologischen und histologischen Strukturen. Es entstand eine Koagulationsnekrose.  
Die beiden äußeren Schichten entsprachen einer Übergangszone und unterschieden sich in zunehmender Entfernung vom Applikator vor allem elektronenmikroskopisch.
- 3.Schicht:Dargestellt wurden subletale, z.T. schwere Zellschädigungen.
- 4.Schicht:Filler et.al. beschrieb noch ödematöse Schwellungen, die  
Bälkchenstruktur des Leberparenchyms war jedoch noch regelmäßig nachweisbar.

Interessanterweise wurde die Größe der Läsion in der Abstimmung von MRT und der histologischen Veränderungen in den ersten 2 Zonen im MRT signifikant überschätzt

(Verhältnis MRT vs. Histologie:  $1,6 \pm 0,6$ ), während die äußeren Schädigungszonen übereinstimmten.

In zytologischer Hinsicht ergab diese Studie (30) bezüglich der Zonen 3 und 4 ebenso präzise Ergebnisse.

Die Mitochondrien zeigten vor allen anderen Zellorganellen als erste Schäden.

Die Hepatozyten verloren auch in diesen Zonen ihr Euchromatin, ihr Heterochromatin blieb schollig und randständig vermehrt. Dabei waren die Hepatozyten unterschiedlich stark zerstört.

Fibroblasten erschienen ultrastrukturell noch intakt in Bereichen, wo die Hepatozyten schon längst letal geschädigt wurden.

Bezüglich der Kernveränderungen ergaben sich keine Zonen, sondern fließend kontinuierliche Übergänge.

Diese Einteilung wurde in anderen experimentellen Studien bestätigt (34), wobei die Zonen hier als „Applikationszone“, „Zentrale Zone“, „Übergangszone“ und „Referenzzone“ eher der Lokalisation als der Morphologie zugeordnet wurden.

In einem Bericht von Semelka et.al. von 2000 wird eine Entzündungszone am Rand beschrieben. Aus dieser begründet sich eine gesteigerte randständige Perfusion und der damit erhöhten Anreicherung von Kontrastmitteln. So entspricht die Darstellung der Tumoren im MRT den histopathologischen hepatischen parenchymalen Veränderungen.

#### 2.2.4.5. Risiken

- **Allgemein**

Wie bei jedem invasivem Eingriff sind auch bei der Laserinduzierten Thermotherapie bestimmte unerwünschte Komplikationen nicht auszuschließen. Dazu gehören zunächst Schmerzen, die sich während oder nach der Behandlung einstellen können und einer intravenösen Analgetika-Therapie bedürfen.

- **Punktionsrisiken**

Im Zusammenhang mit einer Leberpunktion besteht die Gefahr, dass Blutungen und / oder Hämatome aufgrund von Gefäßverletzungen entstehen können.

Auch benachbarte Hohlorgane, die Gallenwege und / oder Nerven könnten beschädigt werden. In die Gruppe der seltenen Komplikationen reihen sich auch Fistelbildung, Gallengangsentzündung, Abszess, allergische Reaktionen, Herz- und Kreislaufreaktionen, aber auch die Tumorzellverschleppung (Stichkanalmetastasensetzung) entlang des Punktionskanals ein (24).

- **Thermale Gefahren**

Durch die Erwärmung des Gewebes mittels Lasertechnik können thermische Schäden in der Haut und im Gewebe der Leber sowie in anliegenden Organen gesetzt werden (Pankreatitis, Peritonitis, Duodenalulkus).

Limitierend wirkt die Tatsache, dass sich keine Metallgegenstände im Körper befinden dürfen, die sich erwärmen können oder im MRT zu einer Magnetfeldabweichung führen. In einem solchen Falle muss auf andere Verfahren zurückgegriffen werden.

### 2.2.4.6.Bisherige Studien

<u>Autor</u>	<u>Albrecht (35)</u>	<u>Straub (37)</u>
<u>Jahr</u>	<u>1997</u>	<u>2001</u>
<u>Alter</u>	<u>45-85</u>	<u>k.A.</u>
<u>Patientenanzahl</u>	<u>20</u>	<u>503</u>
<u>Tumoranzahl</u>	<u>k.A.</u>	<u>1529</u>
<u>Komplikationen- klin.nicht relevant</u>	<u>k.A.</u>	<u>7,1%</u>
<u>Komplikationen-klin. relevant</u>	<u>2,6%</u>	<u>0,3%</u>
<u>Mediane ÜLZ</u>	<u>k.A.</u>	<u>44 Monate</u>

Als Komplikationen werden in erster Linie Pleuraergüsse, Leberabszesse, subkapsuläre Hämatome sowie intraabdominelle Blutungen angegeben (37,29,93,94). In sehr geringer Zahl werden lokale Infektionen (37), Leckage im Jejunum (29), Gallenfistel (35) oder ein Subileus (35) dokumentiert. Auch von Todesfällen innerhalb der ersten 30 Tage wurde berichtet (23,37).



### 3. Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Ergebnisse beim klinischen Einsatz der LITT bei Lebertumoren zu erheben, den Verlauf mit allen Komplikationen, die Vor- und Nachteile und die Risikoabschätzung dieser minimal invasiven Eingriffsmethode aufzuzeigen und nicht zuletzt auch auf den Zeitraum der Metastasenrezidivbildung einzugehen.

Aus diesen Hintergründen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie stellen sich die klinischen Ergebnisse im eigenen Patientengut in Bezug auf die Ablations-, Überlebens- und Komplikationsrate dar?
2. Besteht ein Differenzverhalten in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und Metastasenrezidivbildung, der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Risiken?
3. Stellt die LITT anhand der klinischen postinterventionellen Daten eine Alternative zu anderen Therapien bzw. minimal invasiven Eingriffen (lt. Literaturangaben) dar?
4. Wie sind die ökonomischen Betrachtungen zu bewerten ?

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Material

#### 4.1.1. Patienten

- Alter und Geschlecht

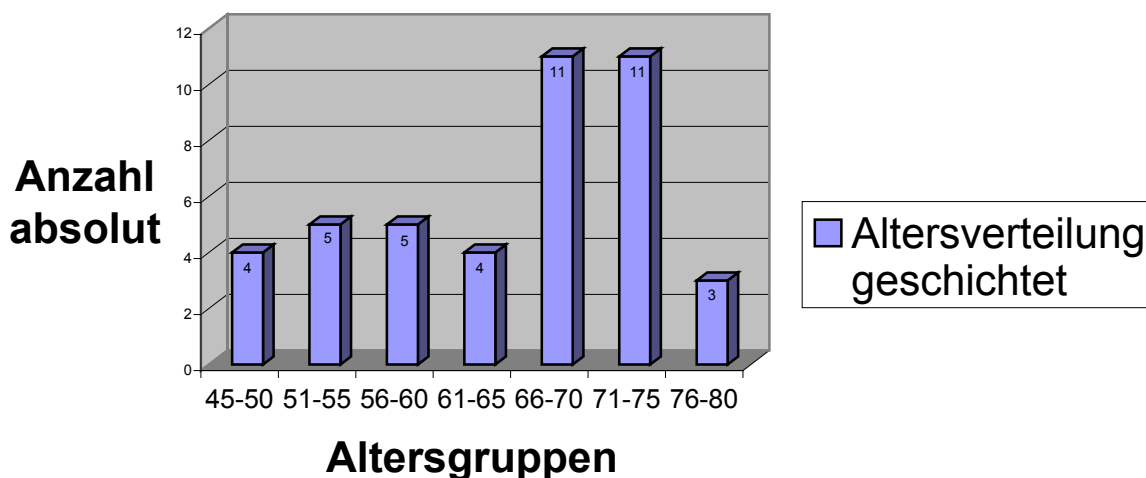
Die vorliegende Arbeit betrachtet eine Patientengruppe von insgesamt 43 Personen. Davon waren 17 (39,5%) weiblichen und 26 (60,5%) männlichen Geschlechtes.

Das Alter der Patienten betrug zu Therapiebeginn minimal 46 bis maximal 79 Jahre, durchschnittlich waren das 64,5 Jahre.

Die Ergebnisse der LITT wurden von 02/00-09/01 bei einem Follow up bis 02/02 ausgewertet.

Die Altersverteilung ist in Abbildung 4.1.1.1. dargestellt.

**Abb. 4.1.1.1.**

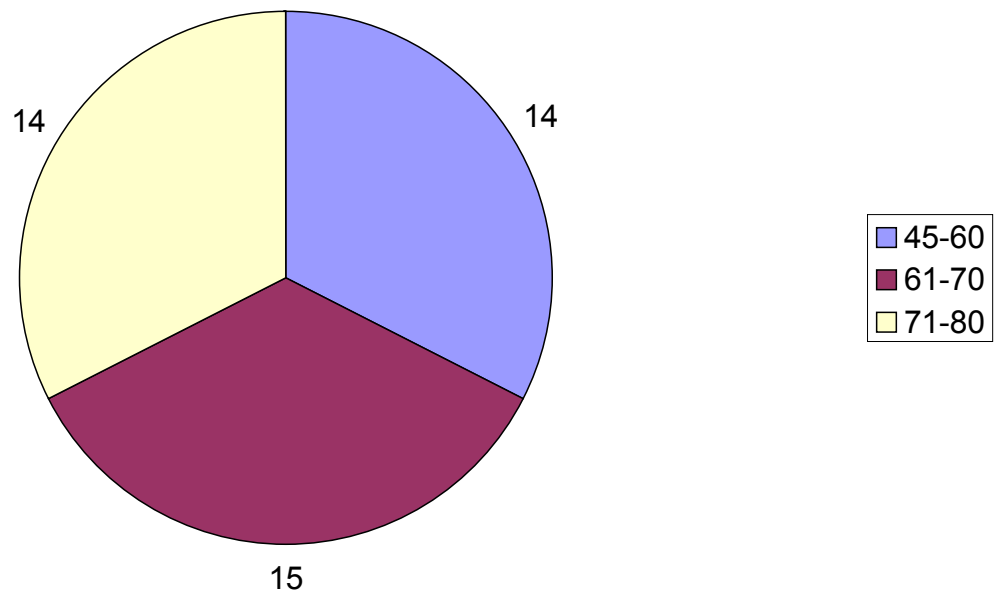


Um 3 gleichgroße Gruppen zu erhalten, wurden die Patienten in 3 Altersklassen kategorisiert:

- 45-60:14 Patienten
- 61-70:15 Patienten
- 71-80:14 Patienten

So enthalten alle 3 Gruppen in etwa eine gleiche Anzahl von Patienten, die nun im folgenden Ergebnisteil miteinander verglichen werden können.

Abb.4.1.1.2.

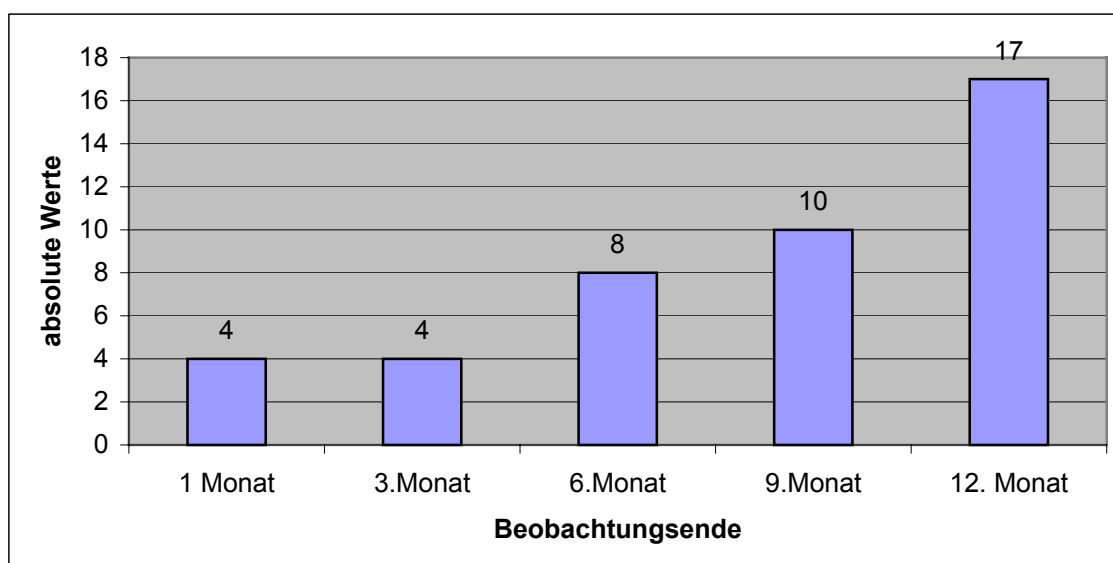


- Beobachtungsende der einzelnen Patienten

Insgesamt konnten 21 Patienten über 12 Monate evaluiert werden, 10 über 9 Monate, 8 über 6 Monate und je 4 über 3 bzw. 1 Monat, wie aus der Graphik der Abbildung 4.1.1.3. zu entnehmen ist.

4 Personen starben innerhalb eines Jahres, bei den restlichen 22 Patienten erfolgte die Evaluation nur bis zu einem bestimmten Zeitpunkt, da sie entweder die Kontrollen in ihren Heimatorten durchführten, der Beobachtungszeitraum in der Gegenwart endete oder nicht zum Termin erschienen.

Abb. 4.1.1.3.

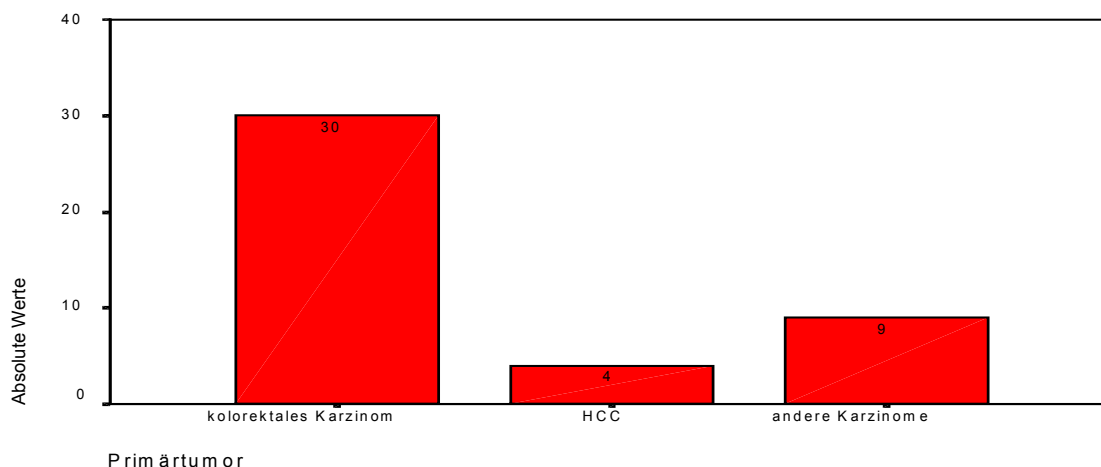


- Primärtumoren

Es wurden Lebermetastasen verschiedenster Primärtumoren mit der Laserinduzierten Thermotherapie (LITT) behandelt. Dabei muss dem kolorektalen Karzinom die bedeutendste Rolle zugetragen werden, da es mit  $n=30$  (69,7%) mit Abstand am häufigsten vorkam. Danach folgten dann als Primärtumoren das hepatozelluläre Karzinom mit  $n=4$  (9,3%) und unter als „andere Karzinome“ bezeichnete Tumoren mit  $n=9$  (20,9%):

Aderhautmelanom ( $n=1$ ), Chondrosarkom ( $n=1$ ), Weichteilsarkom ( $n=1$ ), retro-peritoneales Sarkom ( $n=1$ ), Magenkarzinom ( $n=2$ ) und Mammakarzinom ( $n=3$ ).

Die Verteilung der Primärtumoren ist der Abbildung 4.1.1.4. graphisch zu entnehmen.



- Synchroner / metachroner Verlauf

23 Patienten (53,5%) wurden mit einem synchronen Verlauf und 20 Patienten (46,5%) mit metachronem Verlauf dokumentiert.

- TNM-Stadien

Das TNM-Stadium bei Erstdiagnose eines Karzinoms ist ein wichtiger prognostischer Parameter (62). In unserem Kollektiv war die Verteilung auf die einzelnen Primärtumoren wie folgt:

#### T 1-4 in absoluter Häufigkeit

	<u>Kolorektales</u>	<u>HCC</u>	<u>Andere</u>
	<u>Karzinom</u>		<u>Karzinome</u>
<u>T1</u>			<u>1</u>
<u>T2</u>	<u>3</u>		<u>1</u>
<u>T3</u>	<u>18</u>	<u>2</u>	
<u>T4</u>	<u>3</u>		
<u>Gesamt</u>	<u>24</u>	<u>2</u>	<u>2</u>

**N 1-4 in absoluter Häufigkeit**

	<u>Kolorektales Karzinom</u>	<u>HCC</u>	<u>Andere Karzinome</u>
<u>N1</u>	<u>4</u>		
<u>N2</u>	<u>9</u>		<u>1</u>
<u>N3</u>	<u>1</u>		
<u>N4</u>			
<u>NX</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	
<u>N0</u>	<u>8</u>		
<u>Gesamt</u>	<u>24</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

**M 1-4 in absoluter Häufigkeit**

	<u>Kolorektales Karzinom</u>	<u>HCC</u>	<u>Andere Karzinome</u>
<u>M0</u>	<u>5</u>	<u>1</u>	
<u>M1</u>	<u>8</u>		
<u>MX</u>	<u>2</u>		<u>1</u>
<u>Gesamt</u>	<u>15</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

**G 1-4 in absoluter Häufigkeit**

	<u>Kolorektales Karzinom</u>	<u>HCC</u>	<u>Andere Karzinome</u>
<u>G1</u>			
<u>G2</u>	<u>10</u>	<u>1</u>	
<u>G3</u>	<u>9</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<u>Gesamt</u>	<u>19</u>	<u>2</u>	<u>1</u>

#### 4.1.2. Auswertkriterien

Die verfügbaren Krankenakten wurden nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet:

- **bildgebende Zeichen**

- a) einer kompletten / partiellen Ablation 24h nach LITT bei Patienten mit kurativer Intention
- b) Anzahl der Rezidive in den mittels LITT behandelten Arealen (im gleichen Segment), entsprechend einer inkompletten Ablation
- c) Anzahl neu aufgetretener Lebermetastasen (in anderen Segmenten)
- d) Hinweise auf eine Stichkanalmetastase
- e) Anzahl extrahepatischer Tumorlokalisation
- f) Verhalten der induzierten thermalen Ablationszone in Bezug auf Größe

- **Tumormarker**

labor-chemische Kontrollen der Tumormarker, insbesondere der CEA und Ca19-9

- **Vorthérapien** , einschließlich einer Leberteilresektion vor LITT im Sinne einer First- oder Second-line Therapie

- **Folgetherapien** ,einschließlich der Re-LITT

- Dokumentation der Indikationsstellung,  
wobei zum einem nach **kurativem** und **palliativem** Ansatz unterteilt, zum anderen nach **synchroner** bzw. **metachroner** Anamnese unterschieden wurde. Die Begriffserläuterung folgt im Kapitel 4.2.3. "Definitionen".  
Ebenfalls wurde die Metastasenart, dass heißt die Differenzierung nach **hepatischen** und **nicht-hepatischen** Metastasenrezidiven vorgenommen.

- Analyse der Todesursachen bei Versterben der Patienten
- Der **Primärtumor** , das **Geschlecht** und das **Alter** des einzelnen Patienten gab zum einen Auskunft über Verteilungen, Inzidenz, Prävalenz und zum anderen einen eventuellen Einblick in die Zukunft in Bezug auf eine Indikationsrichtlinie für eine Laserinduzierte Thermotheapie.
- Aspekt der Ökonomie dieses Verfahrens, d.h. die **Liegezeit** der Patienten im Krankenhaus, mögliche **Komplikationen**, die zur Verlängerung derselben beitrugen sowie Nebenwirkungen oder periinvasive Komplikationen, die zu einem erneuten Klinikaufenthalt führten.

#### 4.1.3. PC-gestützte Datenbank

Die Datenerhebung und deren Dokumentation sowie die Codierung des Rohdatensatzes erfolgte mit einem kommerziell erhältlichen Statistik-Programm, dem SPSS für Windows , Version 10.0. Die dargestellten Graphiken und Tabellen wurden mit Microsoft Excel 97 (SR-1) bzw. SPSS , Version 10.0 angefertigt.



## 4.2. Methoden

### 4.2.1. Statistische Datenerhebung

Evaluiert wurden insgesamt 43 Patienten, die mit der Laserinduzierten Thermo-therapie an verschiedenen Leberfiliae behandelt wurden. Davon konnte bei 21 Personen (48,8%) der Betrachtungszeitraum von 12 Monaten abgeschlossen werden.

Somit mussten auch andere Werte zur Darstellung der Effizienz dieser Methode hinzugezogen werden. Jede Variable wird in ihrer Bedeutung und in ihrem Bezug auf die Fragestellung ausführlich in dem Abschnitt „Diskussion“ besprochen.

Erhoben wurden folgende Daten:

- a) Alter des Patienten
- b) Geschlecht
- c) Art der Primärtumoren
- d) TNM-Stadien der Primärtumoren
- e) Synchroner / metachroner Verlauf der Erkrankung
- f) Erstbehandlung mit LITT (Datum)
- g) Vortherapien (Art und Anzahl)
- h) Leberteileresektion
- i) LITT-Behandlungsanzahl im einzelnen Zyklus
- j) LITT-Behandlungsanzahl gesamt
- k) Entsprechende Liegezeiten pro Therapiesitzung
- l) Komplikationen, die zur Verlängerung der Liegezeit führten
- m) Andere frühe und späte Komplikationen
- n) Zeitpunkt der Metastasenrezidive
- o) Art der Rezidive (hepatisch / nicht-hepatisch)
- p) Versterben innerhalb 1 Jahres
- q) Tumormarker innerhalb der ersten 3 Monate nach LITT
- r) Indikationsansatz (kurativ / palliativ)

- s) Größenveränderung der thermal gesetzten Ablationszonen (einschließlich des Zeitpunktes des Wachstums)
- t) Durchführung einer Re-LITT
- u) Nachtherapien (Art und Anzahl)
- v) Nachweis von Stichkanalmetastasierung
- w) Todesursachen
- x) LITT-Abbruch während der Therapie
- y) Anzahl der behandelten Metastasen der Leber

Alle Angaben wurden zu einer Datenreihe zusammengefasst und wie im folgenden Kapitel bearbeitet.

#### **4.2.2. Statistische Tests**

Der Einfluss einzelner Faktoren in Bezug auf die metastasenfreie Zeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und dem log-rank-Test errechnet und geprüft.

Der Einfluss mehrerer Faktoren wurde mit der multivariaten Cox-Regression überprüft.

#### 4.2.3. Definitionen

Um eine Einteilung der Patienten, der Größenveränderung, der thermal geschädigten Zone und eine Abschätzung des Verlaufes darzustellen, war es notwendig, bestimmte Begriffe zu definieren, wobei sich an den WHO-Richtlinien orientiert wurde.

##### **Synchron / Metachron**

Synchron:wenn eine Metastase innerhalb des ersten Jahres nach Entdeckung des Primärtumores nachgewiesen wurde.

Metachron:wenn zwischen Erstbefund und Metastasennachweis mehr als 12 Monate vergangen sind. (meta= zwischen; chron= zeit)

##### **Kurative und palliative Ansätze**

Gruppe1:Umfasst die unter kurativer Intention behandelten Patienten. Kurativ ist dann ein Behandlungsansatz, wenn eine R0-Situation bezüglich des Primärtumores und ausschliesslich eine hepatische Metastasierung vorlag, die Größe der Leberläsionen <4cm betrug und die Anzahl  $n \leq 5$  war.

Gruppe 2:Bezieht alle Patienten ein, die unter palliativem Ansatz behandelt wurden.

Gruppe 2a:wies neben der hepatischen auch eine extrahepatische Metastasierung mit einer Größe der Leberläsionen <4cm und einer Metastasenanzahl von  $n < 5$  auf.

Gruppe 2b:hatte ebenfalls eine hepatische und nicht-hepatische Tumormanifestation, jedoch konnte eine Läsionsgröße von >4cm und / oder einer Anzahl von  $n > 5$  festgestellt werden.

Gruppe 2c:war rein hepatisch metastasiert bzw. ein Lokalbefund der Leber, wies zudem aber eine Tumorgöße von > 4cm auf.

**Größenzunahme der Ablationszone**

Kam es im Verlauf des Betrachtungszeitraumes von einem Jahr zu einer Progredienz der Größe der thermal gesetzten Ablationszonen über 25 % , wurde dies als Größenzunahme der Ablationszone gewertet. Diese Dokumentation war unabhängig von einer erneuten Metastasierung.

Dabei sind die Kontroll-MRT's nach 24h und dann folgend im Abstand von je 3 Monaten durchgeführt worden.

Wurde kein Kontroll-MRT, CT oder Sonographie angeordnet, wurden die Daten des darauffolgenden Befundes bewertet.

**Stichkanalmetastasierung**

Wurde auf dem Verlaufs-MRT eine Raumforderung entlang des Stichkanales beobachtet, ist diese als eine Stichkanalmetastase diagnostiziert worden (34).

**Inkomplette Ablation**

Kam es zu einer erneuten Metastasierung innerhalb desselben Segmentes, in der auch die Behandlung mit der LITT stattgefunden hat, so wurde dies als inkomplette Ablation gewertet.

**Progressionsfreies Intervall**

Ließ sich nach Behandlung der Leberfiliae mit der LITT keine erneuten Metastasen nachweisen, konnte dies als progressionsfreies Intervall der Erkrankung definiert werden.

## 5. Ergebnisse

Die Daten beziehen sich auf den Zeitraum Februar 2000 bis Februar 2002.

Es wurden die Verläufe von 43 Patienten mit insgesamt 89 , durch Laserinduzierte Thermotherapie behandelten Lebertumoren bzw. Metastasen betrachtet.

Die durchgeführten LITT gliederten sich wie folgt auf:

- 36 Einzelsitzungen
- 15 Doppelsitzungen
- 5 Dreifachsitzungen
- 1 Vierfachsitzung

Wenn der Abstand von 6 Wochen nicht überschritten wurde und die Diagnose vorher gestellt war, wurden die einzelnen Sitzungen zu einer Behandlungsphase zusammengekommen.

### **5.1. Auswertung der MRT nach 24h, 3- und 6 Monatskontrollen post intervention**

#### **5.1.1. Thermal induzierte Ablationszonen**

Bewertet wurde die lokale Kontrolle der Ablation, die Größen der Zonen und deren Verhalten in Bezug auf eine Zunahme innerhalb der 3-monatigen Abstände und insgesamt, so möglich, nach einem Jahr.

Dabei wurden die Daten der Verlaufs-MRT's , Ct's oder der Oberbauchsonographien genutzt.

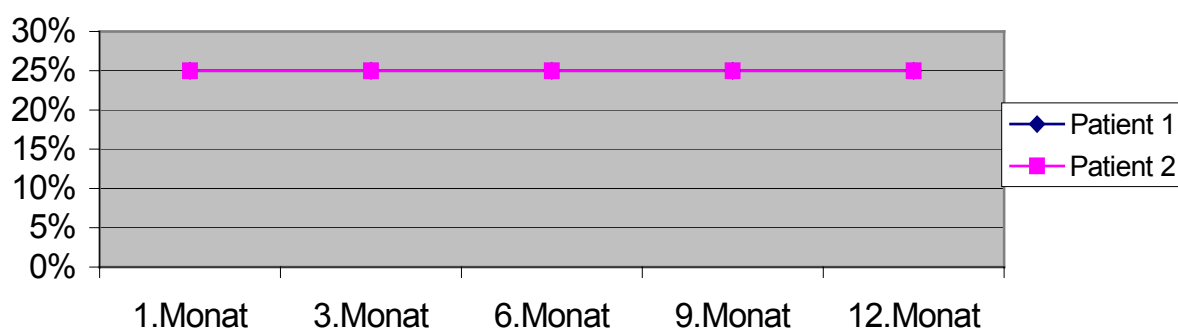
Bei 100% der 43 Patienten konnte ein 24 h-MRT ausgewertet werden. Im 3-monatigem Abstand wurden dann Kontroll-MRT's angefertigt. Dabei nahmen in unserer Klinik im ersten Monat 34 Personen, im dritten Monat 27, im sechsten Monat 33, im neunten Monat 20 und im zwölften Monat 17 Patienten teil.

Die Daten sind in der Tabelle 5.1.1. aufgelistet.

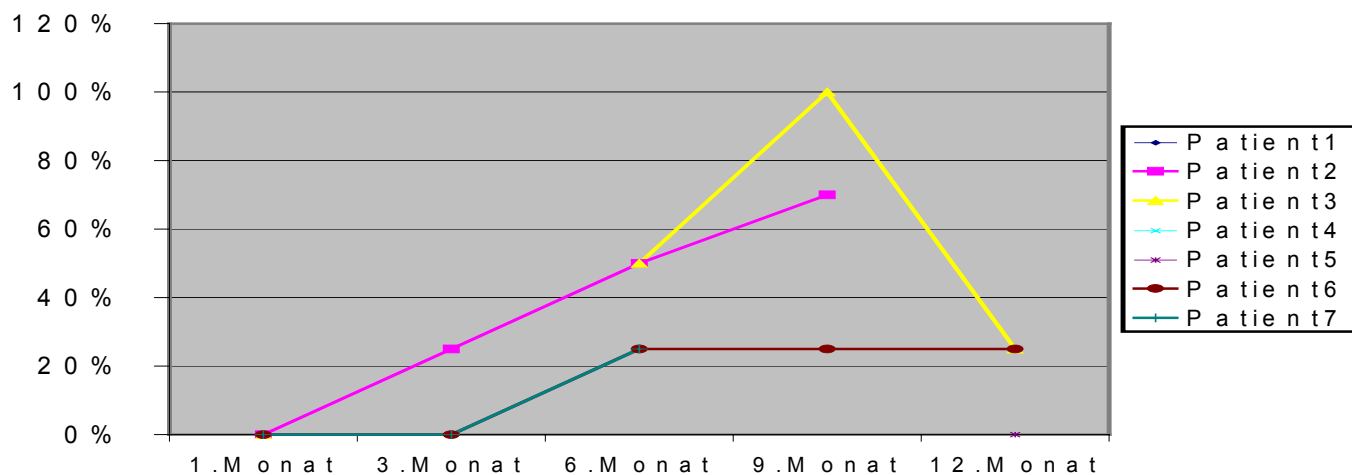
Tab.5.1.1. Teilnahme an den Kontrollen

<b><u>1 Monatskontrolle</u></b>	<b><u>34</u></b>
<b><u>3 Monatskontrolle</u></b>	<b><u>27</u></b>
<b><u>6 Monatskontrolle</u></b>	<b><u>33</u></b>
<b><u>9 Monatskontrolle</u></b>	<b><u>20</u></b>
<b><u>12 Monatskontrolle</u></b>	<b><u>19</u></b>

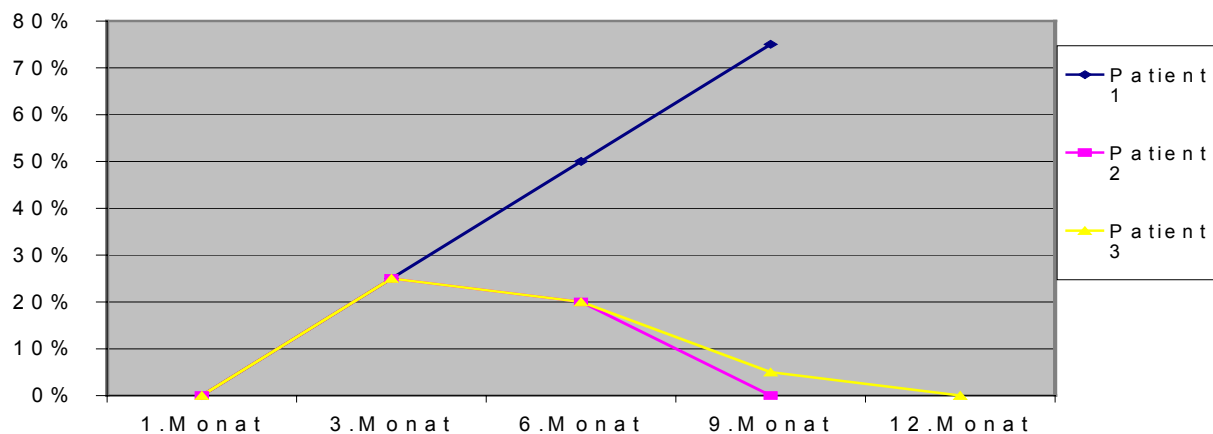
Pro Messung betrachtet verhielt sich die Größenzunahme der Ablationszonen wie folgt:



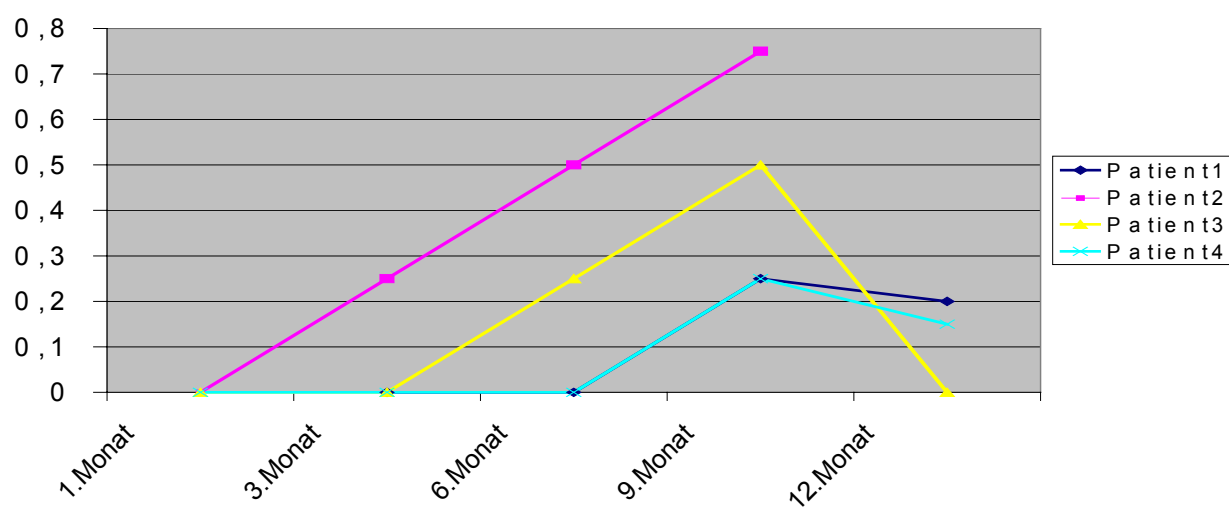
2 Patienten hatten eine Größenzunahme im ersten Monat, beide hielten die Größe dann aber konstant.



3 Patienten hatten eine Größenzunahme im dritten Monat, davon waren zwei Schädigungszonen größenregredient.



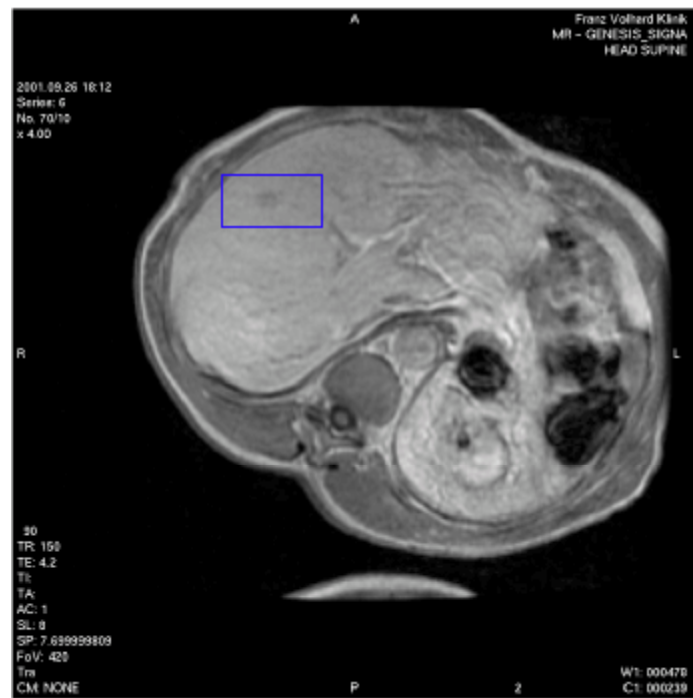
7 Patienten hatten eine Größenzunahme im sechsten Monat, davon waren 2 Zonen größenregredient.



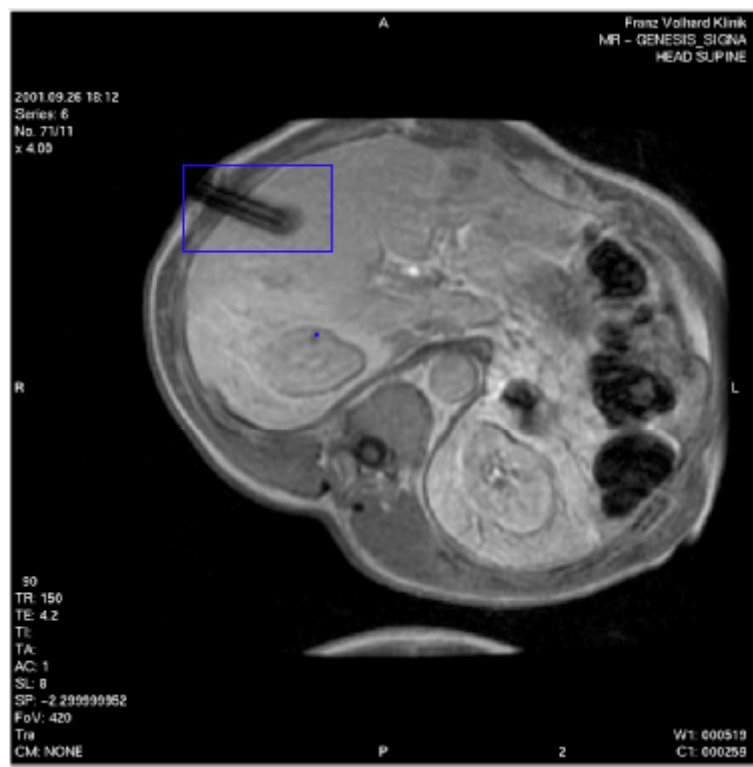
4 Patienten hatten eine Größenzunahme im neunten Monat, davon verhielten sich ebenfalls 3 Zonen regredient.

- keiner im 12. Monat.

Demzufolge wurden also 16 Größenzunahmen der induzierten Ablationszonen festgestellt, von denen 7 sich im Verlauf wieder regredient verhielten.

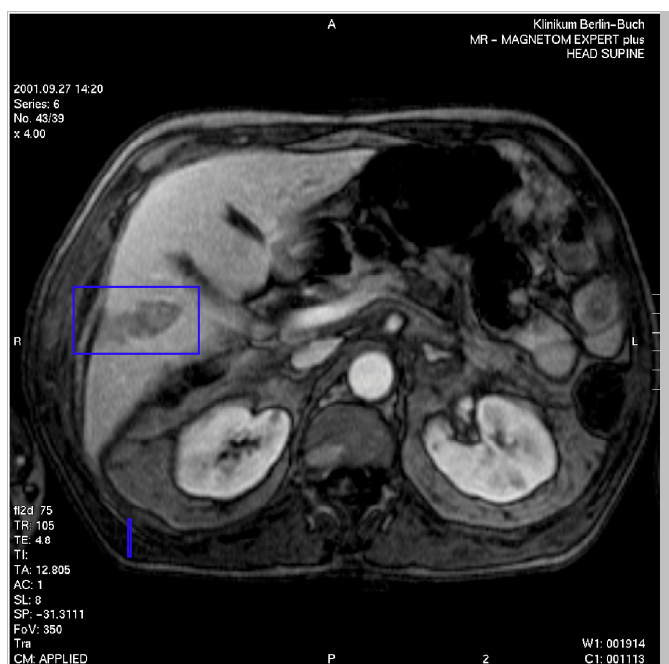


vor LITT: der Tumor stellt sich im Segment 6 dar.



während der LITT: der Punktionskanal wurde gesetzt.





Einen Tag nach LITT. Man kann den Stichkanal erkennen.



6 Monate nach LITT. Es zeichnet sich eine residuale Narbe ab.

### 5.1.2. Metastasen

Als nächstes wurden die Metastasierungen bewertet. Bei 11 Patienten ließen sich keine erneuten malignen Areale innerhalb des Beobachtungszeitraumes nachweisen.

Der Zeitpunkt der Entstehung der Metastasen kann der Tabelle 5.1.2. entnommen werden.

Es traten 27,9% der entstandenen Metastasen im sechsten Monat auf. In abnehmender Reihenfolge 20,9% im ersten Monat und 16,3% im dritten Monat. 9,3% der 37 gewerteten Patienten entwickelten kein Rezidiv.

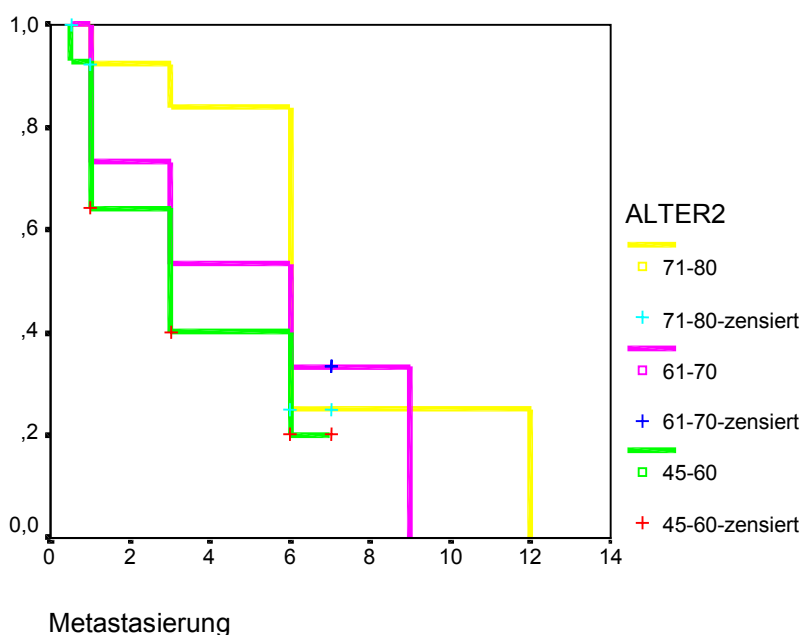
Re-Metastasierung der Leber; Tab.5.1.2.

	<u>Häufigkeit</u>	<u>Prozent</u>
<u>0.Monat</u>	<u>1</u>	<u>2,3</u>
<u>1.Monat</u>	<u>9</u>	<u>20,9</u>
<u>3.Monat</u>	<u>7</u>	<u>16,3</u>
<u>6.Monat</u>	<u>12</u>	<u>27,9</u>
<u>9.Monat</u>	<u>3</u>	<u>7,0</u>
<u>12.Monat</u>	<u>1</u>	<u>2,3</u>
<u>&gt;12 Monate Metas-tasenfrei</u>	<u>4</u>	<u>9,3</u>
<u>Gesamt</u>	<u>37</u>	<u>86,0</u>

Dies sah in der Verteilung der Altersgruppen wie in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve wie folgt aus:

- \*45-60 Jahre      durchschnittliches progressionsfreies Intervall betrug 3 Monate mit Konfidenzintervall (1;5); 4 Patienten wurden zensiert.

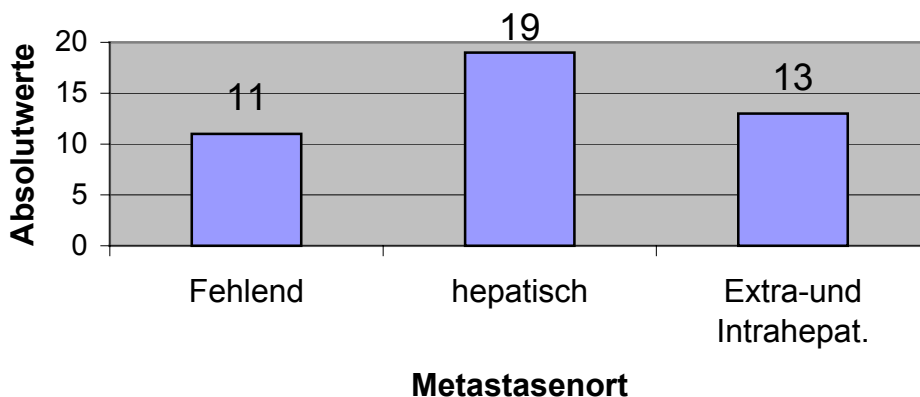
- \*61-70 Jahre      medianes progressionsfreies Intervall betrug 6 Monate mit einem Konfidenzintervall (3;9); 2 Patienten wurden zensiert.
- \*71-80 Jahre      durchschnittliches progressionsfreies Intervall ebenfalls 6 Monate; Konfidenzintervall (5;7)



9 Patienten (20,9%) hatten ihre Metastasen im gleichen Segment. Davon zählten 4 Patienten zur Gruppe 2 mit palliativer Intention und 5 von 43 Patienten (11,6%) gehörten der Gruppe 1 mit primär kurativer Zielsetzung an.

Das deutet darauf hin, dass die Ablationsrate im postinterventionellem MRT zunächst 100% betrug. In der Analyse der Verläufe der Läsionen zeigte sich jedoch, dass es bei 79,1% der 43 behandelten Patienten zu einer kompletten Ablation kam und bei den 9 Patienten (laut Definition) innerhalb des gleichen Segmentes die Re-Matata-sierung auf eine inkomplette Ablation der Tumoren hinweist.

Es stellt sich also die Frage, ob die Validität des postinterventionellen MRT's genügt oder nach einer besseren Methode der Ablationskontrolle nach LITT gesucht werden muss.



Es wurden auch die Art der Metastasierung, das bedeutet die Unterscheidung nach extra- und intrahepatisch dokumentiert.

Dabei ergab sich, dass 11 Patienten keine Metastasierungen aufwiesen. 19 Patienten entwickelten hepatische und 13 nicht-hepatische oder extra- und intrahepatische Metastasen, wie in Abbildung 5.1.3. erkennbar ist.

Stichkanalmetastasen kamen bei keinem der Patienten vor.

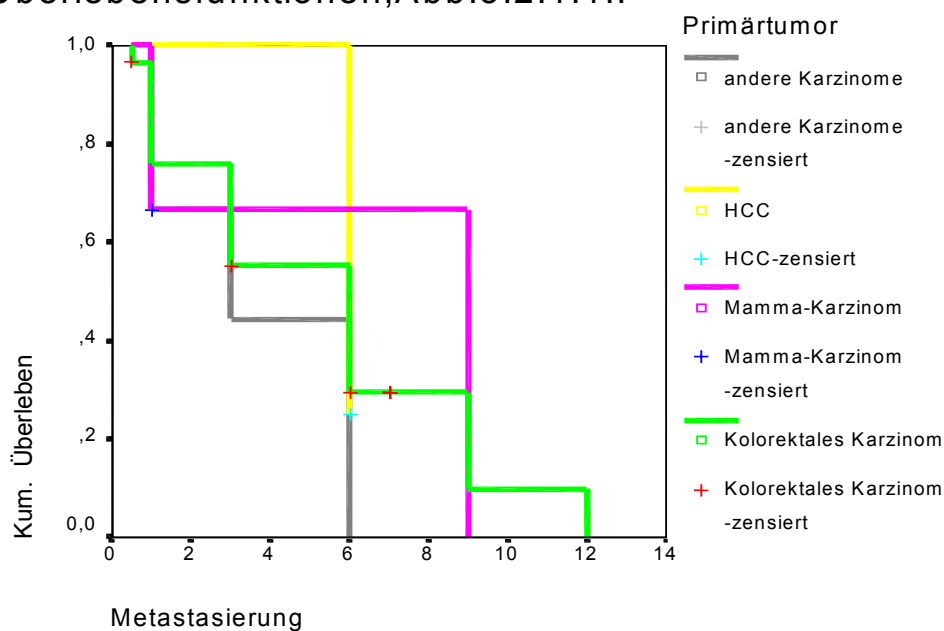
## 5.2. Überlebenszeit nach der Kaplan-Meier-Methode

### 5.2.1. Primärtumoren

Die Kaplan-Meier-Methode wurde (wie in Abb.5.2.1.1. zu sehen) auf die Primärtumoren angewendet. Daraus ergibt sich, dass

- beim kolorektalen Karzinom das durchschnittliche Metastasenfreie Intervall bei 6 Monaten liegt; Konfidenzintervall (4;8)
- beim Mamma-Ca bei 9 Monaten,
- beim HCC bei 6 Monaten,
- bei der Gruppe der anderen Karzinome bei 3 Monaten (0;7).

## Überlebensfunktionen;Abb.5.2.1.1..



### 5.2.2. Vorthherapien: Salvage-Ansatz oder first-line der LITT

Allen 43 Patienten wurde der Primärtumor operativ entfernt.

30 (69,8%) Patienten erhielten vor der LITT mindestens eine Therapie.

Bei 11 (25,6%) Patienten wurde keine Vorthherapie dokumentiert.

Bei 2 Patienten fehlten diese Angaben, weshalb sie aus der Wertung genommen wurden.

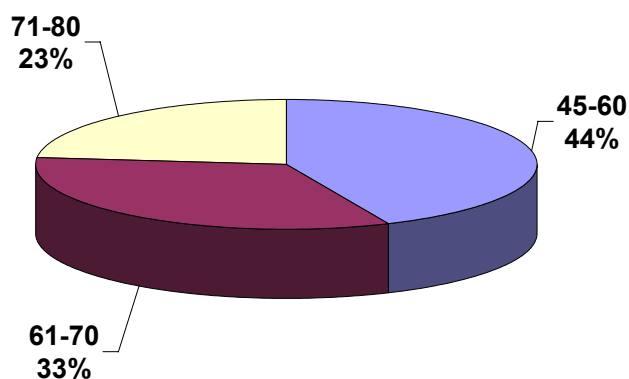
Dies teilte sich auf die Patienten wie folgt auf:

- 22 (51%) Personen systemische Chemotherapie
- 7 (16%) Personen lokale Chemotherapie
- 4 (9%) Personen Bestrahlung
- 2 (5%) Personen lokale Hochfrequenztherapie
- 5 (12%) Personen Radiochemotherapie
- 7 (16%) Personen lokale Rezidivresektion
- 4 (9%) Personen Rezidivresektion an der Leber

Die Verteilung auf die einzelnen Altersgruppen wird aus Tab./Abb.5.2.2.1. ersichtlich:

	<u>45-60</u>	<u>61-70</u>	<u>71-80</u>
	<u>13</u>	<u>10</u>	<u>7</u>
	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>5</u>

Abb.5.2.2.1.



Tab.5.2.2.1.

	45-60	61-70	71-80	Summe	% zu Gesamtbehandlungen
Chemo sys	11	6	5	22	42%
Chemo lokal	2	5	0	7	13%
Radatio	4	0	0	4	8%
lok Hochfreq.	2	0	0	2	4%
Rez.res.lokal	3	3	1	7	13%
Rez.res.Leber	1	1	3	5	10%
Radiochemo	3	2	0	5	10%
Summe	26	17	9	52	
% Gesamt	50%	33%	17%		

Demzufolge resultiert, dass:

- in abnehmender Häufigkeit 50% aller Vortherapien auf die Altersklasse 45-60 zufällt, 61-70 mit 33% und 71-80 mit 17% den geringsten Anteil an den Vortherapien hatten.
- in abfallender Häufigkeit die systemische Chemotherapie (42% aller Vortherapien), dann die lokale Chemotherapie und die lokale Rezidivresektion (beide 13%), gefolgt von der Metastasenrezidivresektion an der Leber und der Radiochemotherapie (beide 10%), die Bestrahlung (8%) und die lokale Hochfrequenztherapie (4%) die Anteile der Vortherapien sind.

- davon ausgegangen werden kann, dass es bei maximal 11 Patienten zu einer first-Line Therapie gekommen ist, bei 30, also 70% zu einem salvage-Ansatz der Behandlung mit der Laserinduzierten Thermotherapie kam, wobei den größten Anteil die Altersgruppe zwischen 45-60 hatte.

Keine Vortherapie hatte am häufigsten die Altersgruppe 71-80 (n=5), dann 61-70 (n=4) und 45-60 (n=1).

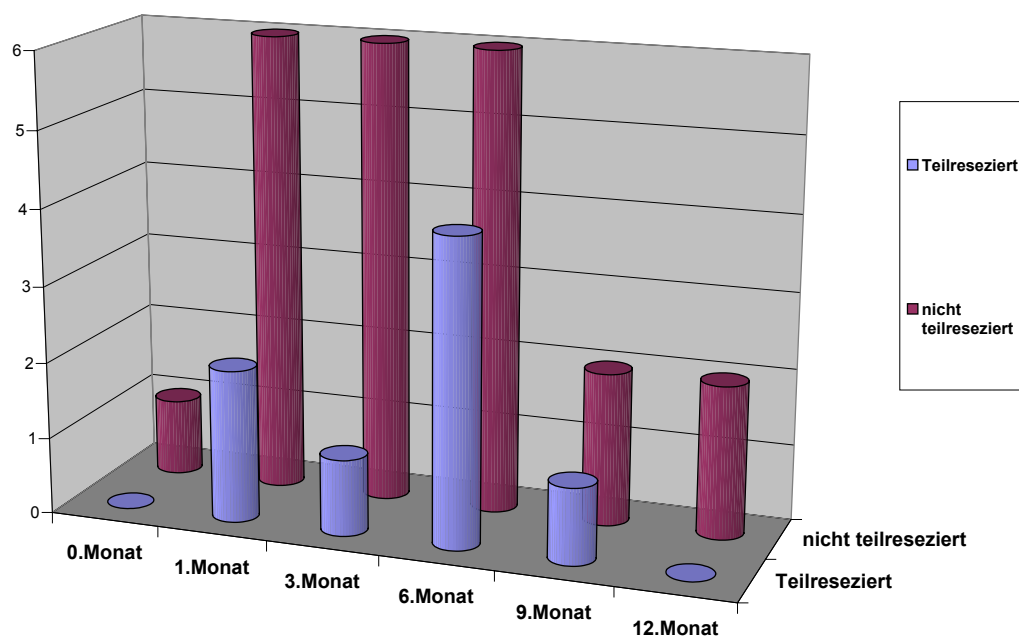
12 Patienten (28%) erhielten eine Leberteilresektion vor der Therapie mit LITT.

Der Vergleich der Metastasierungsrate zur Vortherapie mit Leberteilresektion ist in Tabelle 5.2.2.2 dargestellt.

Tabelle 5.2.2.2.

	<u>Teilreseziert</u>	<u>nicht teilreseziert</u>
<u>0.Monat</u>	<u>0</u>	<u>1</u>
<u>1.Monat</u>	<u>2</u>	<u>6</u>
<u>3.Monat</u>	<u>1</u>	<u>6</u>
<u>6.Monat</u>	<u>4</u>	<u>6</u>
<u>9.Monat</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
<u>12.Monat</u>	<u>0</u>	<u>2</u>
<u>Keine Metastasen bis zum Evaluationsende</u>	<u>3</u>	<u>5</u>
<u>&gt;12 Mo.tm-frei</u>	<u>1</u>	<u>3</u>
<u>Summe</u>	<u>12</u>	<u>31</u>
<u>% zu ges.Metastasen</u>	<u>24%</u>	<u>76%</u>

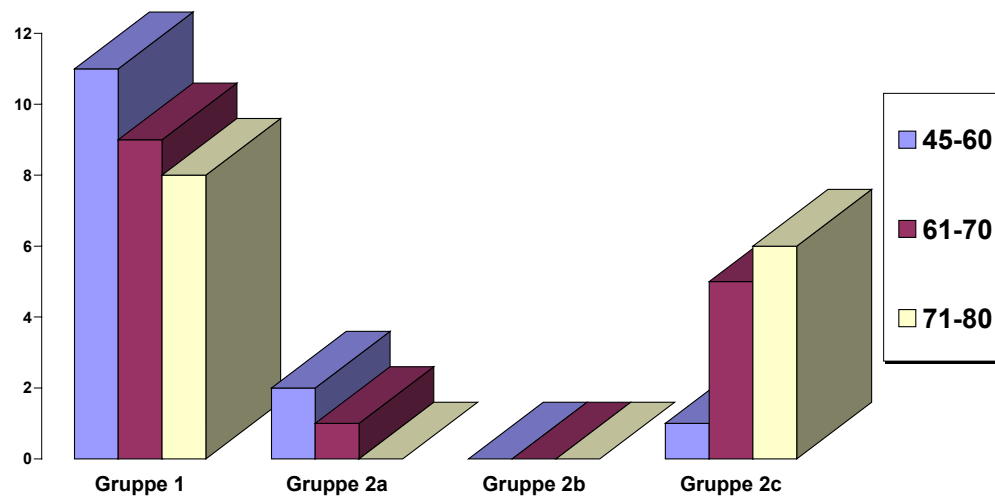
Die Graphik lässt erkennen, wobei hier nochmals auf die geringe Fallzahl hingewiesen sei, dass man hier von einem tendenziellen Vorteil der leberteilresezierten Patienten ausgehen kann. Dies zum einem in Bezug auf die Anzahl der Re-Metastasen, zum anderen auf den Zeitpunkt des Auftretens derer.



### 5.2.3. Palliative / kurative Indikation in Bezug zum Alter

	<u>46-60</u>	<u>61-70</u>	<u>71-80</u>
<u>Gruppe1</u>	<u>11</u>	<u>9</u>	<u>8</u>
<u>Gruppe2a</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Gruppe2b</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Gruppe2c</u>	<u>1</u>	<u>5</u>	<u>6</u>



**Abb.5.2.3.1.**

- Wie man in der Abb. 5.2.3.1. erkennen kann, sind die meisten Patienten (65%) der Gruppe 1 angehört.
- Nur 3 Personen fallen unter die Gruppe 2a mit palliativen Ansatz.
- Keiner der 43 Patienten hat einen Tumor >4cm und gleichzeitige nicht hepatische Metastasen (Gruppe 2b).
- 12 von 43 Patienten hatten nur eine hepatische Metastasierung >4cm. Das entspricht 28% (Gruppe 2c).
- Ein klarer Unterschied bezüglich des Alters lässt sich jedoch nicht abgrenzen.

#### 5.2.4. Liegezeit im Bezug zum Alter und den Komplikationen

Geprüft wurde die Vermutung, dass mit steigendem Alter sich die Liegezeit verlängern und sich die Komplikationen steigern müssten.

Hierzu wurde die Kaplan-Meier-Methode an den einzelnen Variablen angewandt.

#### Vergleich zwischen der durchschnittlichen Liegezeit der Patienten zum Alter:

	<u>45-60</u>	<u>61-70</u>	<u>71-80</u>
<u>1d</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>1</u>
<u>1.50</u>			<u>1</u>
<u>1.75d</u>		<u>1</u>	
<u>2d</u>		<u>2</u>	<u>3</u>
<u>2.25d</u>			<u>1</u>
<u>2.33d</u>	<u>1</u>		
<u>2.50d</u>			<u>1</u>
<u>3d</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>2</u>
<u>3.25d</u>	<u>1</u>		
<u>3.50d</u>			<u>2</u>
<u>4.50d</u>	<u>1</u>		
<u>5d</u>		<u>1</u>	<u>1</u>
<u>5.67d</u>		<u>1</u>	
<u>6.50d</u>			<u>1</u>
<u>7d</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	
<u>8d</u>		<u>1</u>	
<u>9d</u>			<u>1</u>
<u>10d</u>		<u>1</u>	

- In der jüngsten Alterskategorie ist eine Tendenz zu einer kürzeren Liegezeit erkennbar.
- In der mittleren Altersklasse ist eine längere durchschnittliche Liegedauer am ehesten zu erkennen, eine Analyse der Komplikationen folgt.
- Auch in der ältesten Altersgruppe liegen die meisten Patienten weniger als 4 Tage.

Aus diesem Grund wurde geprüft, wie sich die Verteilung der Altersgruppen verhält, wenn man von einer 3-tägigen Liegedauer als optimalen maximalen Durchschnitt ausgeht.

	<u>45-60</u>	<u>61-70</u>	<u>71-80</u>
<u>Liegezeit <math>\leq</math> 3d</u>	<u>11</u>	<u>10</u>	<u>9</u>
<u>Liegezeit <math>\geq</math> 3d</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>5</u>

- In allen Altersklassen war die mittlere Liegezeit kürzer als 3 Tage.

#### **Komplikationen, die die Liegezeit verlängerten:**

Dazu wurden Alter und Komplikationen gegenübergestellt. Es kam zu folgenden Komplikationen: intrathorakale Nachblutung (n=1) mit einer Liegezeit von 2 Monaten, subkapsuläres Hämatom (n=1) mit 3 Wochen und Fistelbildung mit Cholestase und Hämobilie (n=1), die ebenfalls zu einer 3-wöchigen Liegezeit führte.

Die Art und Anzahl der Komplikationen sind aus der Tabelle 5.2.4.1. ersichtlich.

Tab. 5.1.4.1.

	<u>45-60</u>	<u>61-70</u>	<u>71-80</u>
<u>keine</u>	<u>13</u>	<u>13</u>	<u>13</u>
<u>intrathorakale Nachblutung</u>		<u>1</u>	
<u>subkaps. Hämatom</u>	<u>1</u>		
<u>Fistelbildung mit Hämobilie</u>		<u>1</u>	

### Komplikationen, die nicht zur Verlängerung der Liegezeit führten:

Diese waren ebenfalls die Bildung eines subkapsulären Hämatomes (n=3), Biliom (n=2) und die Nachblutung am Stichkanal (n=1).

Das ist in der Tabelle 5.2.4.2. dargestellt.

Tab. 5.2.4.2.

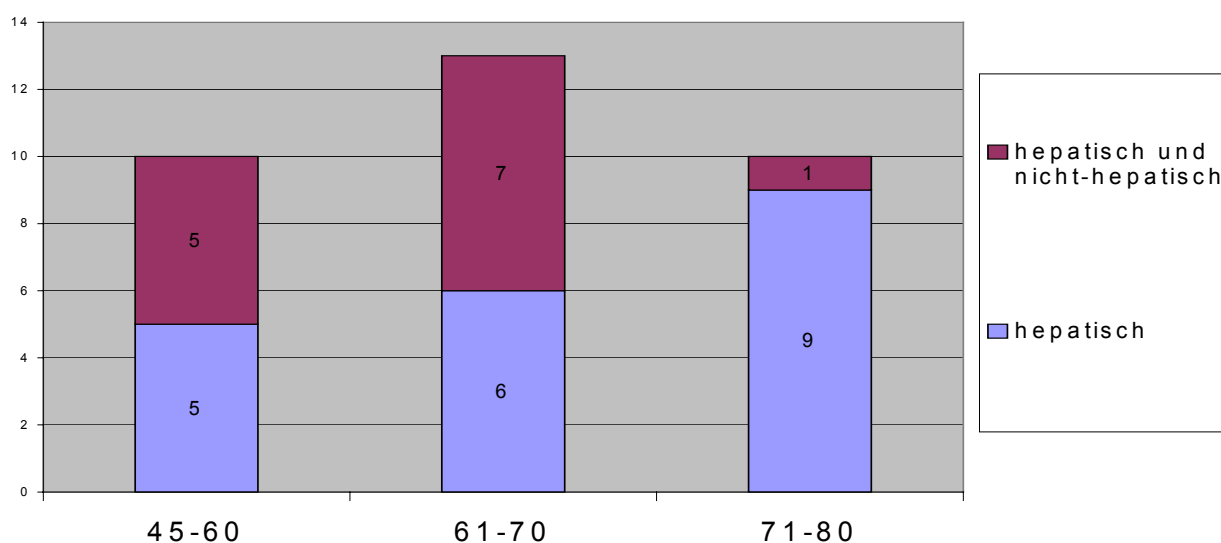
	<u>45-60</u>	<u>61-70</u>	<u>71-80</u>
<u>keine</u>	<u>12</u>	<u>10</u>	<u>13</u>
<u>subkapsuläres Hämatom</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	
<u>Biliomentwicklung</u>		<u>2</u>	
<u>Nachblutung am Stichkanal</u>			<u>1</u>

### 5.3. Klinische Verläufe

#### 5.3.1. Entwicklung von intrahepatischen Re-Metastasen und nicht-hepatischer Metastasierung

An dieser Stelle wird auf das Kapitel 5.1. verwiesen. Dokumentiert wurde:

- dass 11 Patienten keinen Progress ihrer Erkrankung (neue Metastasen) innerhalb des Beobachtungszeitraumes aufwiesen
- dass 19 eine alleinige hepatische Re-Metastasierung hatten
- dass 13 Patienten hepatische und nicht-hepatische Metastasen entwickelten.



Im Einzelnen bedeutet das:

- dass bei unserem Patientenkollektiv im weiteren Verlauf 58,8% neue hepatische Filiae auftraten
- dass 38,2% der Gesamtmetastasen hepatisch und nicht-hepatisch bzw. nur nicht-hepatisch aufgetreten sind.
- dass 13 Personen (39%) der Gesamtpopulation bzw. 13 Patienten (86%) der Altersklasse 61-70 Rezidivmetastasen entwickelten.
- dass 10 Personen (23%) der Gesamtpopulation bzw. 10 Patienten (71%) der Altersgruppen 45-60 und 71-80 Rezidivmetastasen hatten.

### 5.3.2. Folgetherapien nach LITT

Als Folgetherapien erhielten die Patienten nachstehend aufgeführte Behandlungen: nochmalige systemische oder lokale Chemotherapie, Bestrahlung, Rezidivresektion lokal oder an der Leber oder eine Re-LITT, wie in Tabelle 5.3.2.1. zu erkennen ist:

Tab. 5.3.2.1.

	<u>45-60</u>	<u>61-70</u>	<u>71-80</u>	<u>Summe</u>	<u>% zu Gesamt</u>
<u>Chemo syst</u>	<u>6</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>13</u>	<u>34%</u>
<u>Chemo lokal</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>6</u>	<u>16%</u>
<u>TACE</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>3%</u>
<u>Rez.res.Leber</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>3%</u>
<u>Bestrahlung</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>5%</u>
<u>Re-LITT</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>7</u>	<u>15</u>	<u>39%</u>
<u>Summe</u>	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>13</u>	<u>38</u>	<u>100%</u>
<u>% zu Gesamt</u>	<u>32%</u>	<u>34%</u>	<u>34%</u>	<u>100%</u>	

### Vergleich >12 Monate tumorfrei gebliebene Patienten zum Therapieansatz

Insgesamt kam es bei 4 Patienten zu keiner Rezidivmetastase. 3 von ihnen sind aus der Gruppe 1 mit kurativem Ansatz. 1 Patient wurde der Gruppe 3 mit palliativer Intention zugeordnet.

### 5.3.3. Analyse der Todesursachen

Laut den Krankenakten verstarben 4 Patienten an folgenden Ursachen:

Bei 2 von ihnen kam es zu einer Infiltration des Peritoneums, einer verstarb an Hirnmetastasierung und einer an den Folgen einer Lungenmetastasierung, wie in Tab.5.3.3.1. aufgeführt.

Tab. 5.3.3.1.

	<u>Lungeninfiltration</u>	<u>Hirnmetastasen</u>	<u>Infiltration des Peritoneums</u>
<u>Verstorben</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>

- Davon war ein verstorbener Patient in der Alterskategorie 45-60, 3 Patienten sind im Alter von 61-70 mit LITT behandelt worden.
- 4 / 17 bis 12 Monate betrachteten Patienten sind tumorfrei.
- 28 Behandelte (65%) leben mit Tumormanifestation in verschiedenen Organsystemen (19 hepatisch, 9 hepatisch und nicht-hepatisch) und stehen derzeit zum größten Teil unter Chemotherapie oder noch in der LITT-Behandlung von weiteren Lebermetastasen.
- Bei 7 Patienten war der Betrachtungszeitraum von 12 Monaten nicht abgeschlossen und auch noch keine Rezidivmetastasen nachgewiesen.

#### 5.3.4. Tumormarker

Verglichen wurden die Tumormarker CEA und 19/9 im Verhältnis vor der Behandlung mit Laserinduzierter Thermotherapie zur Kontrolluntersuchung 1 Monat nach LITT-Eingriff.

In die Wertung gingen bei der Beurteilung der CEA 26 Patienten mit ein, bei der Betrachtung der CA 19/9 konnten bei 23 Behandelten Werte entnommen werden.

	<u>CEA</u> <u>Abfall</u>	<u>Gleich</u>	<u>CEA</u> <u>Anstieg</u>	<u>19/9</u> <u>Abfall</u>	<u>Gleich</u>	<u>19/9</u> <u>Anstieg</u>
<u>45-60</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>3</u>
<u>61-70</u>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>3</u>
<u>71-80</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>3</u>	<u>3</u>	<u>3</u>
<u>Summe</u>	<u>6 (23%)</u>	<u>8 (31%)</u>	<u>12 (46%)</u>	<u>7 (30%)</u>	<u>7(30%)</u>	<u>9 (39%)</u>

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ergibt sich keine klare Tendenz des Tumormarkerverhaltens.

Deshalb wurde auf eine Abhängigkeit zwischen dem Tumormarker und der TNM-Klassifikation bzw. dem Grading des Primärtumores geprüft und in den folgenden Tabellen dokumentiert.

### Die Beziehung zwischen T-Stadium und Tumormarkerverhalten

19/9

	<u>T1</u>	<u>T2</u>	<u>T3</u>	<u>T4</u>
<u>Anstieg</u>		<u>1</u>	<u>6</u>	<u>1</u>
<u>Gleichstand 90-110%</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	
<u>Abnahme</u>		<u>1</u>	<u>4</u>	

CEA

	<u>T1</u>	<u>T2</u>	<u>T3</u>	<u>T4</u>
<u>Anstieg</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>8</u>	
<u>Gleichstand 90-110%</u>		<u>1</u>	<u>4</u>	<u>1</u>
<u>Abfall</u>			<u>3</u>	



## Die Beziehung zwischen N-Stadium und Tumormarker

19/9

	<u>N1</u>	<u>N2</u>	<u>NX</u>	<u>N0</u>
<b>Anstieg</b>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
<b>Gleichstand 90-110%</b>				<u>3</u>
<b>Abnahme</b>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

CEA

	<u>N1</u>	<u>N2</u>	<u>NX</u>	<u>N0</u>
<b>Anstieg</b>	<u>1</u>	<u>5</u>		<u>4</u>
<b>Gleichstand 90-110%</b>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
<b>Abfall</b>	<u>1</u>	<u>1</u>		<u>1</u>

## Die Beziehung zwischen M-Stadium und Tumormarker

19/9

	<u>M1</u>	<u>MX</u>	<u>M0</u>
<b>Anstieg</b>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
<b>Gleichstand 90-110%</b>			<u>2</u>
<b>Abnahme</b>	<u>2</u>		<u>2</u>

CEA

	<u>M1</u>	<u>MX</u>	<u>M0</u>
<b>Anstieg</b>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>2</u>
<b>Gleichstand 90-110%</b>	<u>1</u>		<u>3</u>
<b>Abfall</b>	<u>2</u>		<u>1</u>

## Beziehung zwischen dem G-Stadium und Tumormarkern

19/9

	<u>G2</u>	<u>G3</u>
<u>Anstieg</u>	<u>1</u>	<u>6</u>
<u>Gleichstand 90-110%</u>	<u>2</u>	<u>2</u>
<u>Abnahme</u>	<u>2</u>	<u>2</u>

CEA

	<u>G2</u>	<u>G3</u>
<u>Anstieg</u>	<u>4</u>	<u>6</u>
<u>Gleichstand 90-110%</u>	<u>1</u>	<u>4</u>
<u>Abfall</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

- Aus den Tabellen wird ersichtlich, dass mit steigender TNM-Klassifikation sich ein Anstieg der CEA und auch der CA 19/9-Marker tendenziell vermuten lässt.

## 6. Diskussion

### 6.1. LITT versus andere Verfahren

#### 6.1.1. Chirurgische Therapie versus LITT

Derzeitiger Goldstandard in der Therapie der Lebermetastasierung ist die chirurgische Leberteilresektion.

Die mediane Überlebenszeit wird mit bis zu 39,6 Monaten und einer Morbidität der Leberteilresektion zwischen 16 und 46% in der Literatur angegeben (73).

Einschränkend für die Indikationsstellung sind die Voraussetzungen des R0-Status', des geringen Differenzierungsgrades, kein Nachweis weiterer extrahepatischer Metastasen und natürlich der Ausschluss multimorbider Patienten, die aufgrund dessen als inoperabel gelten.

So orientieren sich die Kliniken an verschiedenen Risiko-Scores, wie beispielsweise der „Nordlinger-Score“ (80), der den R0-Status, den Diagnosezeitpunkt (synchron / metachron), das Grading des Primärtumores und den mesenchymialen Lymphknotenbefall bei Lebermetastasierung beinhaltet. Auch der „Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Risikoscore“ (33), der eine Zuordnung in 4 Punkteinteilungen vornimmt, findet dort seine Anwendung. Entschieden wird über den Nodalstatus des Primärtyps (>N1), dem Intervall zwischen Primärtumor und Lebermetastase (>12 Monate), der Metastasenanzahl (>1), dem präoperativen CEA-Wert (>200ng/ml) und der Tumorgröße (>5cm).

Die Zuordnung in 5 Risikogruppen mit med. ÜLR:

<b><u>0 Punkte</u></b>	<b><u>74 Monate</u></b>	<b><u>79%</u></b>
<b><u>1 Punkt</u></b>	<b><u>51 Monate</u></b>	<b><u>76%</u></b>
<b><u>2 Punkte</u></b>	<b><u>47 Monate</u></b>	<b><u>73%</u></b>
<b><u>3 Punkte</u></b>	<b><u>33 Monate</u></b>	<b><u>67%</u></b>
<b><u>≥ 4 Punkte</u></b>	<b><u>20-22 Monate</u></b>	<b><u>45%</u></b>

Bei der Prognose muss zwischen dem unmittelbaren operativen Risiko und dem Langzeitverlauf unterschieden werden.

Das primäre Mortalitätsrisiko wird in der Literatur für die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit unter 3% angegeben (32,71).

Lediglich bei ausgedehnten Leberteilresektionen, wie beispielsweise um das Segment IV erweiterten rechtsseitigen Hemihepatektomie muss mit einer höheren Mortalität gerechnet werden (30,32,71).

Ebenfalls sei erwähnt, dass der höchste Risikofaktor der Chirurg selbst darstellt.

Für die Abschätzung der Langzeitprognose ist aus dem „Prognose-Score nach der Association Francaise de chirurgie“ (32) ersichtlich, dass folgende Faktoren in die Bewertung einfließen und über den Verlauf und das Risiko aussagen können:

Alter ( $\geq 60$  Jahre), Primärtumorstadium ( $\geq T4$ ), Nodalstatus des Primärtumors (N1), Zeitintervall zur Metastasierung ( $> 2$  Jahre), max. Metastasengröße ( $> 5$ cm), Anzahl der Metastasen ( $n=4$ ) und dem operativen Sicherheitsabstand ( $> 1$ cm) (32).

Zuordnung zu 3 Risikogruppen:

<u>Risiko</u>	<u>Punkte</u>	<u>2-Jahres-ÜLR</u>
<u>Gering</u>	<u>0-2</u>	<u>79%</u>
<u>Mittel</u>	<u>3-4</u>	<u>60%</u>
<u>hoch</u>	<u>5-7</u>	<u>43%</u>

Auch wird der Einfluss der Durchführung einer anatomischen oder „limited“ Resektion diskutiert und als relevant angesehen (72).

Ca 30% aller Patienten mit Lebermetastasen kommen jedoch nur unter Berücksichtigung der prognoserelevanten Faktoren in Frage. Zusätzlich muss bei mindestens 50% mit einer Rezidivmetastase gerechnet werden (73,74).

Dabei ist bei Erleiden eines hepatischen Rezidives nur noch bei 10-12% der Patienten eine Re-Resektion möglich, wobei dann jedoch die Prognose der initialen Operation gleicht (73).

Bei der Auswahl der Patienten mit Lebermetastasierung für die Therapie mit der Laserinduzierten Thermotheapie sind ebenfalls Empfehlungen in der Literatur erwähnt, die klinisch berücksichtigt wurden (23,37):

- weniger als 5 Metastasen pro Patient
- Metastasendurchmesser max. 5cm
- Primärtumor vollständig entfernt (R0)
- Patienten ohne extrahepatische Metastasierung
- Patienten ohne besondere Metallimplantate (16)

So ist die Selektion der Patienten zur Indikationsstellung etwas geringer.

Es wird ebenfalls keine Unterscheidung der TNM-Klassifikation der Primärtumoren vorgenommen. So wiesen 46,5% aller Patienten einen T3-Status auf, 23% N2, 18% M1 und je 25% G1 und G2-Status. Der R0-Zustand wird allerdings auch vorausgesetzt.

Trotz eines Mortalitätsrisikos der LITT bei weit unter 0,5%, werden als Komplikationen in der Literatur – wie auch in unserer Klinik durch die Ergebnisse bestätigt – vor allem intrahepatische Abszessbildung, subkapsuläre Blutungen, intrathorakale Blutungen und Biliomentwicklungen angegeben. So sind die perioperativen Risiken sicher schwerer einzuschätzen, als die eines minimal-invasiven perkutanen Eingriffes. Auch die Komplikationsraten werden weit niedriger angegeben (37, 23, 30, 29, 35) und ebenso wurden in unserer Klinik die Komplikationen bei der LITT zu 6,9% (3/43) von der Patientenanzahl ausgehend bzw. 3,3% (3/89) von den behandelten Metastasen ausgehend, beobachtet. Perioperatives Versterben konnte nicht verzeichnet werden.

Bis zur Bildung eines Metastasenrezidives vergehen durchschnittlich 6 Monate, in der Gruppe der 45-60jährigen beträgt diese Zeit lediglich 3 Monate.

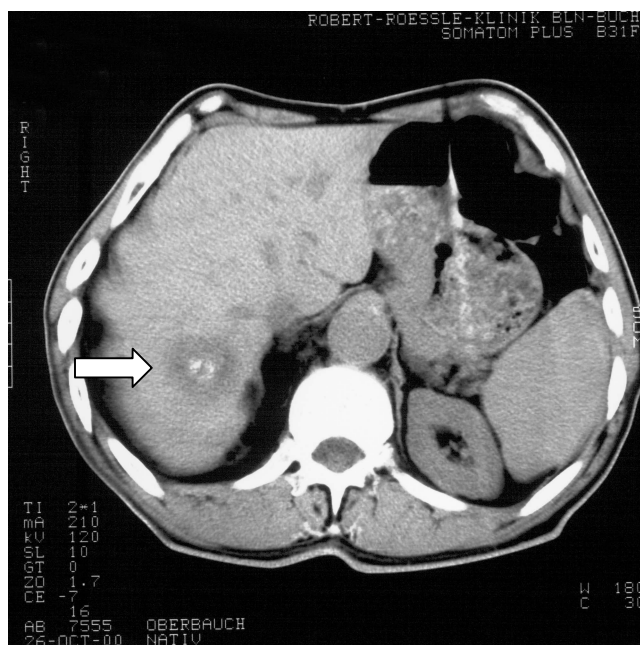
Laut Literatur liegt die mittlere kumulative Überlebensrate bei 42,6 - 48,8 Monaten (23). Dies entspricht der der chirurgischen Teilresektion, wobei die Selektion beim chirurgischen Patientenkollektiv größer ist, denn die lokalen interstitiellen Therapieverfahren können auch bei multifokalem, bilobulärem Befallsmuster und bei intrahepatischem Tumorrezidiv angewandt werden. Treffen die oben genannten Kriterien für einen Patienten zu, ist die thermale Ablation wiederholbar.

Desweiteren liegt ein Vorteil in der Präzision der Ablation der Läsionen durch die LITT vor. Durch die MRT-Überwachung des Eingriffes kann der Tumor zentral

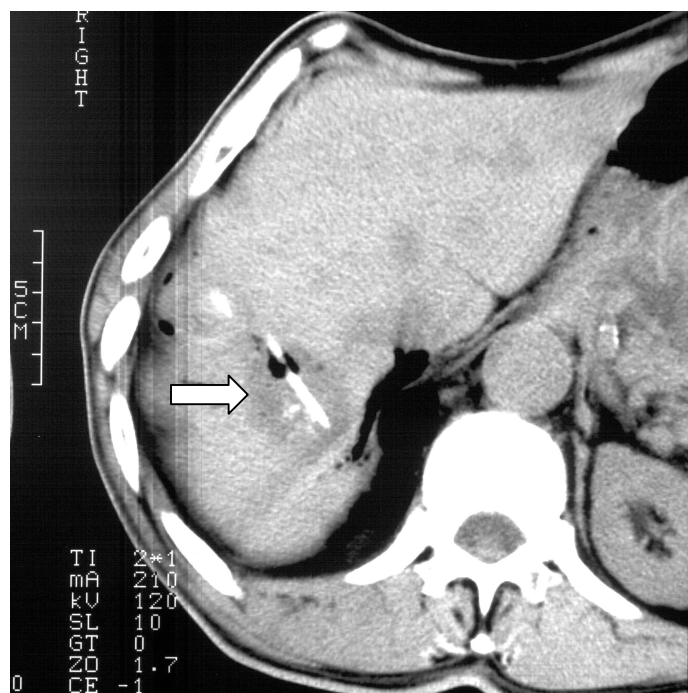
getroffen werden und mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm, statt 1 cm entfernt werden (23,30). So bleibt möglichst viel vitales Restgewebe der Leber übrig und das Verfahren kann zu hohen Prozentsätzen wiederholt werden. Eine Unterscheidung der Leberlappen oder der Lokalisation wird nicht getroffen, allerdings ist nahe der Blutgefäße durch den Blutfluss eine eingeschränkte thermale Erhitzung des Leberparenchyms nachgewiesen (67). Dies stellt aber keine Kontraindikation, wie es für eine Leberteilresektion gelten würde, dar.

Es kann zusammenfassend gesagt werden, dass die Therapieverfahren miteinander vergleichbar sind. Die kumulative Überlebensrate entspricht in etwa.

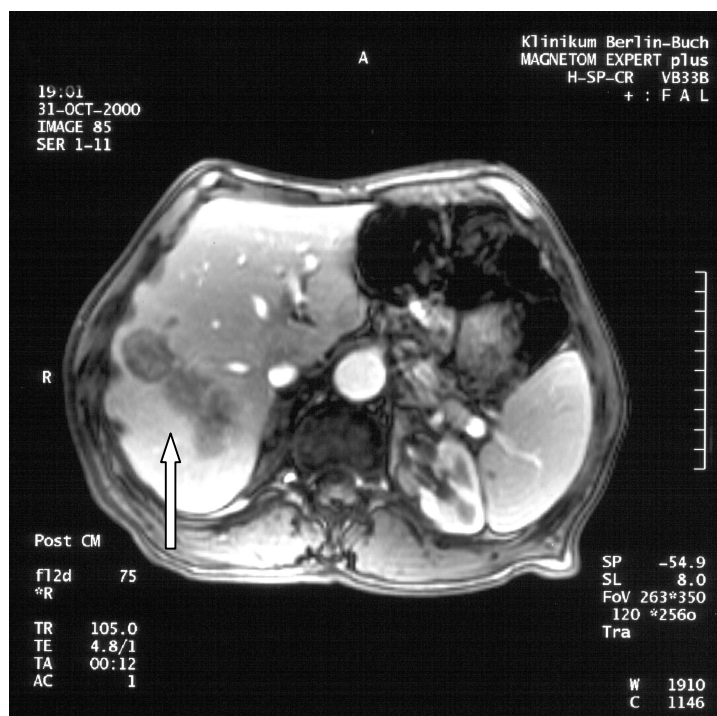
Der Vorteil der LITT liegt in der Auswahl der Patienten, da die TNM-Klassifikation weniger eine Rolle spielt, das Risiko des Eingriffes und die Komplikationsrate um ein Wesentliches geringer ist. So kann die LITT auch bei multimorbiden Patienten angewendet werden. Die bildmorphologische Überwachung ist aufgrund des MRT genauer und die Nachkontrollen beider Therapien ist durch die Technik (MRT) adäquat. Ein entscheidendes Problem der Leberteilresektion ist die Wiederholbarkeit des Verfahrens. Demgegenüber kann die LITT, wie erwähnt, mehrfach durchgeführt werden.



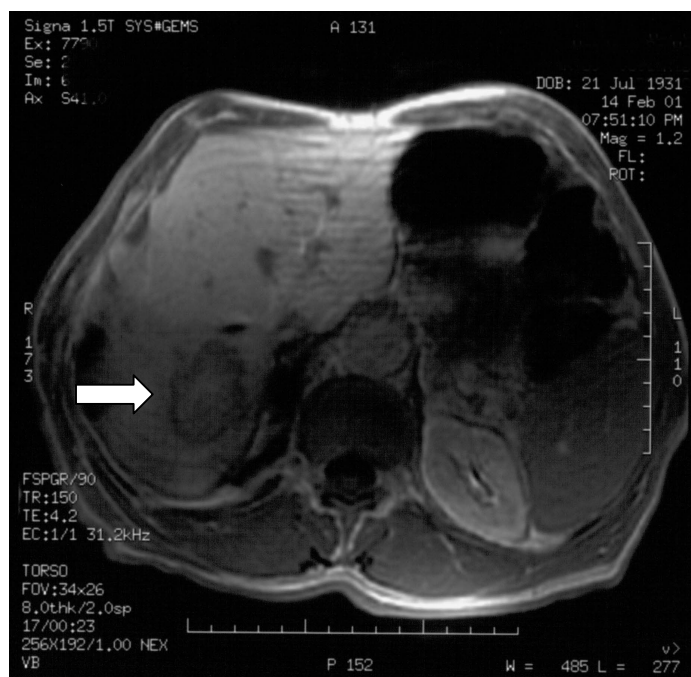
Tumor vor Ablation, Darstellung mit Kontrastmittel



Durchführung der LITT; man erkennt, daß der Applikator durch das Tumorrinnere geführt wurde.

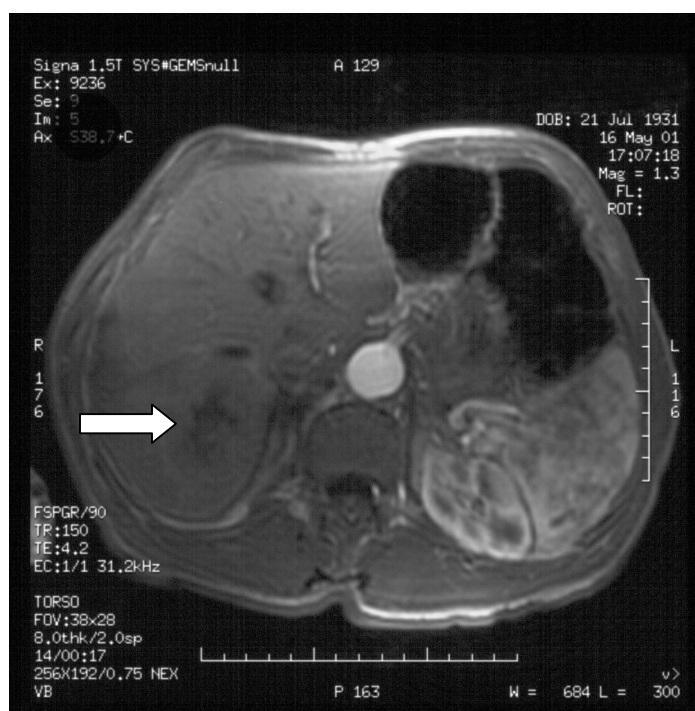


4 Tage nach LITT, der Applikationsweg und die thermisch induzierte Ablationszone ist erkennbar



3.Monat nach LITT: Der Applationsweg ist wieder funktionell verheilt,

eine Narbenzone des Tumors ist vergrößert darstellbar.



6 Monate nach LITT: eine regressive Residualnarbe ist darstellbar,

Bei diesem Patienten kam es zu folgendem Tumormarkerverhalten:

CEA von 8,9µg/l auf 11,5µg/l nach 1 Monat

von 46kU/l auf 49kU/l nach 1 Monat.



### 6.1.2. Chemotherapie versus LITT

Zu den Ablationsraten gab es keine Angaben in der Literatur.

Die mittleren Überlebenszeiten lagen je nach Risikogruppe zwischen 6 und 15 Monaten, damit also niedriger als die der Leberteilresektion. Wobei nicht bedacht wurde, dass die Chemotherapie meist als palliative Therapie bei mehreren Metastasen angewendet wird (92).

Ein Vorteil der Chemotherapie ergibt sich aus den Einschlusskriterien, die auf den Allgemeinzustand und die Blutwerte (wie Hb, AP, Leukozyten) des Patienten beschränkt sind, also auf die Nebenwirkungen zielen (92).

Der hauptsächliche Nachteil der Chemotherapie liegt, wie in dem Literaturteil schon erwähnt, in der Anzahl der Nebenwirkungen. So leiden die Patienten, die eine Chemotherapie erhalten mindestens eine Woche an den gastrointestinalen Erscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Ebenfalls kann es zu einer Blutbildveränderung kommen, wie die Leukopenie, die zu Sepsis und Infektionen führen kann, einer Anämie, mit all ihren Auswirkungen der schnellen Ermüdung, den Erschöpfungszuständen ect. und die Thrombopenie, die auf Blutgerinnung einwirkt und petechiale Blutungen verursacht.

Weiterhin werden eine Alopezie und neurotoxische, nephrotoxische und kardiotoxische Auswirkungen beschrieben, wobei letztere auch eine Langzeitwirkung auf den Patienten ausüben kann und mit zu den Spätwirkungen, wie die Veränderungen der Gonaden, gezählt werden muss (16).

Die Nebenwirkung der LITT sind minimal. Abgesehen von den periinvasiven Schmerzen, den Beeinträchtigungen des Kontrastmittels, das als nebenwirkungsarm eingeschätzt wird (24) sowie allergischen Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Urticaria sowie Kurzatmigkeit sind keine weiteren Auswirkungen der Laserinduzierten Thermotheapie bekannt (24).

Zusammenfassend kann man sagen, dass im Verhältnis zur Chemotherapie die LITT als nebenwirkungsarm eingeschätzt werden muss, eine Langzeit- oder Spätfolge nicht bekannt ist. Dadurch sind die Komplikationen gering bedingt im Vergleich zur Chemotherapie (Blutungsgefahr, Infektionsgefahr und Anämie). Auch die Ablationsrate der LITT liegt bei nahe 90%. Die kumulative Überlebensrate der Chemotherapie

ist nur mäßig dokumentiert, stellt sich aber bis dato bei der LITT tendenziell besser dar als bei der Chemotherapie.

### 6.1.3. Andere ablative Verfahren versus LITT

#### Literaturübersicht- Interventionelle Therapie des HCC

<u>Autor</u>	<u>Jahr</u>	<u>Technik</u>	<u>Patienten</u>	<u>Komplikationen</u>	<u>Überleben</u>
<u>Rossi et al.</u> <u>(87)</u>	<u>1996</u>	<u>RF</u>	<u>39</u>	<u>Scmerzen</u>	<u>Nach 22 Mo</u> <u>Noch 28% am</u> <u>leben</u>
<u>Kanematsu</u> <u>(88)</u>	<u>1993</u>	<u>TAE</u>	<u>20</u>	<u>Schmerzen</u>	<u>1J.90%; 3J.50%;</u> <u>5J.47%</u>
<u>Pacella</u> <u>(89)</u>	<u>2001</u>	<u>TACE und</u> <u>Laserthermalablation</u>	<u>30</u>	<u>k.A.</u>	

Die Entwicklung ging in Richtung der Kombinationstherapien , also einer versierten Standardtherapie mit einer neuen Therapieform. So entstanden und entstehen Verfahren wie die Radiochemotherapie, die laparoskopische Kryotherapie, die Transarterielle Chemoembolisation und ähnliche.

Verglichen mit anderen Therapieoptionen wie Ethanol-Injektion, Hochfrequenz-ablation oder Kryotherapie bietet die LITT den Vorteil einer vollständigen MR-Kompatibilität, so dass die Intervention unter kontinuierlicher Bildgebung im Sinne eines Temperaturmonitorings stattfinden kann (70).

Auch die bildmorphologische Bewertung des Verfahrens und der Ergebnisse sind dadurch genauer. Bei keinem der 43 Patienten konnte beispielsweise eine Stichkanalmetastase nach LITT nachgewiesen werden.

Ein weiterer Vorteil bietet die Weiterentwicklung der Laserapplikatoren, so dass eine exakte vollständige Ablation mit minimalem Verlust funktionstüchtigen Gewebes möglich ist (67).

Die meisten dieser Verfahren sind sehr jung, so dass zum einen die Patientenzahl noch sehr klein ist, zum anderen meist nur ein palliativer Ansatz zu dieser Therapie

gestattet wird. Dadurch sind zu den Überlebenszeiten der einzelnen Verfahren auch keine genauen Aussagen zu treffen und wenn, dann nur unter den gegebenen Umständen der Indikationsstellung. Da die LITT gute adäquate Ergebnisse zur Leberteileresektion oder der Chemotherapie brachte, wurden in unserer Auswertung schon 65% der Patienten mit einer kurativen Intention behandelt.

50% aller Patienten wurden mit einer Chemotherapie vorbehandelt. Dies betraf vor allem die jüngeren Altersklassen, so dass die Gruppe der 45-60jährigen Patienten allein 50% aller Vortherapien ausmachten und wahrscheinlich zu einem austherapierten Patientengut gezählt werden muss.

Auch die Folgetherapien wurden nach den gegebenen Einschlusskriterien gewählt. Da die Re-LITT zwar oft angewendet werden darf, es aber nicht mehr als 5 Metastasen sein sollten, kam es ebenso oft zur Auswahl anderer Folgetherapien. Unabhängig der Altersklassen wurden zu 39% eine RE-LITT durchgeführt. 34% erhielten eine systemische und 16% eine lokale Chemotherapie.

Ein weiter entscheidender Vorteil ist ebenfalls die Liegezeit - ausgehend von einer Intervention ohne Komplikationen gegenüber den neueren Verfahren, deren Überwachung noch intensiver, d.h. stationär, erfolgt.

In Bezug zu den TNM-Klassifikationen lässt sich kein Unterschied aufdecken, da alle diese Therapien in erster Linie einem palliativen Ansatz folgen und keine Unterscheidung in der TNM-Klassifikation vornehmen.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass genaue Aussagen zum Vergleich der Laserinduzierten Thermotherapie mit anderen neueren Verfahren nur vage getroffen werden können, da in die Ergebnisse noch zu wenig Studien einbezogen werden können. Es ist abzusehen, dass die LITT sich in der Indikationsstellung auch zu einer kurativen Intension hinbewegt. Ebenso ist der Vergleich abzuwägen, da Verfahren wie die Radiofrequenztherapie vermehrt beim HCC, die LITT eher bei Metastasen eingesetzt wurde (81).

Aufgrund der MR-Kompatibilität bietet sie einen entscheidenden Vorteil zu anderen neueren Verfahren in der Ablation von Lebermetastasen.

## 6.2. Alterseinteilung

Die Alterseinteilung fand in 3 Gruppen statt. Die 43 Patienten hatten ein Alter zwischen 46-78 Jahren. Die erste Gruppe bestand aus den Jahren 45-60 und umfasste 14 Patienten. Die zweite Gruppe hatte eine Stärke von 15 Patienten und ein Alter von 61-70 Jahren. Die dritte Gruppe enthielt 14 Patienten und umfasste das Alter von 71-80 Jahren.

Diese Verteilung entspricht in etwa der der Literatur.

Die meisten Patienten zwischen 45 und 60 Jahren hatten primär eine kurative Intention (Gruppe 1). Wenige gehörten der Gruppe 2 mit palliativer Intention an. Diese Altersgruppe hatten aber auch die meisten Vortherapien mit 93% aller Patienten innerhalb der Altersklasse. Auch neuere Verfahren wurden hier öfter angewendet, wie beispielsweise die TACE, die lokale Hochfrequenztherapie und auch Kombinationsbehandlungen wie die Radiochemotherapie. Es ist also davon auszugehen, dass es sich um eine austherapierte Gruppe von Patienten handelt.

Bei der LITT in dieser Altersgruppe betrug das durchschnittliche progressionsfreie Intervall nur 3 Monate - im Gegensatz zu den 6 Monaten der anderen Alterskategorien.

Die Liegedauer war tendentiell kürzer als die der älteren Patienten. Es zeigt, dass die Laserinduzierte Thermotherapie gut vertragen wurde.

Die Komplikationsrate, die zu einer Verlängerung der Krankenhausaufenthaltszeit führte, lag bei 25% (n=1/4).

Anhand der Folgetherapien lässt sich erkennen, dass die Anzahl circa genauso häufig wie in den anderen Altersklassen war, jedoch eher die herkömmlichen Verfahren wie Chemotherapie oder Bestrahlung angewandt wurden. Nur bei 3 Patienten der Alterskategorie 45-60 konnte eine Re-LITT durchgeführt werden.

In den anderen beiden Altersgruppen verlängerte sich zwar die Liegedauer, doch Komplikationsrate und Verträglichkeit blieben in etwa gleich.

Die Metasenrezidive waren vereinzelter, so dass es mit steigendem Alter auch unter den gegebenen Einschlusskriterien vermehrt zu einer Re-LITT kam.

### **6.3. Zusammenhang zwischen Ablation, TNM-Stadien, Grading und Tumormarkern**

Beurteilt wurde der Anstieg >120% bzw. der Abfall unter 80% der TM vor und nach der LITT. Aufgrund der geringen Fallzahlen (CEA=26 Patienten, CA 19-9=23 Patienten) können nur tendentielle Aussagen getroffen werden.

#### **TNM-Stadien und Tumormarker:**

Es korreliert das steigende TNM-Stadium mit einem Anstieg des jeweiligen Tumormarkers. Vor allem bei der N-Klassifikation wird dies ersichtlich. Bei einem N2-Stadium kommt es bei 83% zu einem Anstieg.

Für das T- und M-Stadium kann keine genaue Aussage getroffen werden.

#### **Grading und Tumormarker:**

Im G2-Stadium ist der Gleichstand und Abfall der CA 19-9 eher dominant, im G3-Stadium der Anstieg. Bezüglich der CEA und des Gradings kann kein Verhalten festgestellt werden.

#### **Ablation und Tumormarker:**

In der jüngsten Altersgruppe kam es mit n=4 (57%) zu einem Anstieg der CEA nach der Laserinduzierten Thermotheapie., bei der CA 19-9 verhielten sich Abfall ähnlich dem Anstieg. Mit steigendem Alter wurden die Abfälle der Tumormarker mehr, die Anstiege weniger.

Es lässt sich demnach vermuten, dass:

- im jüngeren Alter eher keine solitären Metastasen nachgewiesen wurden, d.h., dass eventuell schon noch nicht sichtbare Metastasen vorhanden waren.
- Patienten mit einer Lewis a/b-Blutgruppenkonstellation vorhanden waren.
- Sensitivitätsfehler auftraten, wie die Nichtbenutzung gleicher TM-Teste.

Zusammenfassend muss man hierzu sagen, dass aufgrund der wenigen Patienten keine genauen Aussagen getroffen werden können. Es ist anzunehmen, dass die Tumormarker bei Ablation des Tumores mit den TNM-Stadien des Primärtumores

korrelieren. Um diese Aussage zu bestätigen, müsste jedoch eine genaue TM-Bestimmung zu festgelegten Zeiten und bei möglichst allen Patienten vorgenommen werden, denn bei der vorliegenden Patientengruppe kam es nicht bei allen Patienten, die eine TM-Erhöhung hatten, auch zu einem Metastasen- oder Lokalrezidiv.

#### **6.4. Ökonomische Betrachtungen**

In die ökonomischen Betrachtungen müssen zum einen die Liegedauer und zum anderen die Patientenbelastung einbezogen werden.

Die Liegedauer wurde im vorherigen Kapitel schon ausführlich betrachtet. Es sei nochmals darauf verwiesen, dass der Durchschnitt der Liegezeit ohne Komplikationen unter 3 Tagen liegt.

Demgegenüber steht eine OP, deren Durchschnitt in der Literatur nicht beschrieben wurde, aber von einer höheren Dauer ausgegangen werden muss.

Der Patient hat bei der LITT eine Liegedauer von 1-3 Tagen, ein relativ geringes Risiko und muss mit verhältnismäßig wenigen Komplikationen rechnen. Der größte Vorteil liegt sicher in den geringen Nebenwirkungen der LITT, die zwar die periinvasiven Schmerzen umfassen und die Beeinträchtigung durch das Lokalanästhetikum für mehrere Stunden, ansonsten aber nicht denen der Chirurgie oder der Chemotherapie entsprechen.

Eine weitere Überlegenheit der LITT liegt in den Einschlusskriterien, denn weder die TNM-Stadien noch das Grading schließen einen Patienten von einer Behandlung mit der LITT aus. Auch multimorbide Patienten, die für die Standardtherapien Leberteilresektion, Chemotherapie und Bestrahlung in Frage kommen, können unter Umständen eine LITT erhalten.

Ein letztes Kriterium liegt in der Einsetzbarkeit der Verfahren. An dieser Stelle ist der Chemotherapie der Vorrang zu geben, die jederzeit angewandt werden kann. Für eine Teilresektion wird ein größeres Krankenhaus benötigt, in dem sich für den Notfall eine Intensivstation befindet. Eine Bestrahlung benötigt ein Strahlencentrum. Die LITT kann überall ausgeführt werden, wo sich ein MRT, ein CT oder ein Ultraschallgerät befindet (75,95).

## 7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 43 Patienten mit 89 Lebermetastasen, die mittels der Laserinduzierten Thermotherapie behandelt wurden, evaluiert.

Die hämatogene Metastasierung über die Vena portae in die Leber ist der häufigste Weg der Metastasierung aus dem Gastrointestinaltrakt. Da derzeit die Standardtherapie aus der Leberteilresektion und / oder der adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie besteht, müssen viele Patienten aufgrund der Indikationsstellung und der Nebenwirkungen ausgeschlossen werden.

Aus diesem Hintergrund wurde, neben anderen Therapien, auch die Laserinduzierte Thermotherapie entwickelt, mit der auf perkutanem Wege solitäre Tumoren gezielt über eine Koagulation eliminiert werden. Dabei wird das umliegende Parenchym maximal geschont, da die Laserentwicklung sich immer mehr den Formen und der Lokalisation der Tumoren anpasst (67). Der Eingriff wird mittels einer Lokalanästhesie durchgeführt.

An Nebenwirkungen traten lediglich ein subkapsuläres Hämatom, eine intrathorakale Nachblutung und eine Fistelbildung auf, die allesamt mit einer entsprechenden Therapie behandelt wurden und die Patienten ohne Komplikationen entlassen werden konnten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Daten entsprechen denen der Literatur. Dabei ergab sich ein im Durchschnitt 6-monatiges progressionsfreies Intervall nach der Durchführung der LITT. Die lokale bildmorphologisch durchgeführte Ablationskontrolle fand nach 24 Stunden, einem Monat und folgend in einem jeweils 3-monatigem Abstand statt.

In der Auswertung wurde eine Einteilung in 3 Altersgruppen vorgenommen. Dabei stellte sich heraus, dass in allen Alterskategorien die postinterventionelle Ablation vollständig war. Die Analyse der weiteren Verläufe ergab jedoch, dass 9 Patienten (20,9%) eine Metastase im gleichen Segment entwickelten und somit als inkomplette Ablation gelten müssen.

Die TNM-Stadien des Primärtumores verhielten sich in etwa gleich. In der jüngsten Altersklasse wurde lediglich ein 3-monatiges progressionsfreies Intervall festgestellt, gegenüber den anderen beiden Altersgruppen, bei denen sich ein Durchschnitt von 6

Monaten nachweisen ließ. Im Alter von 71-80 konnte eine zunehmende kurative Indikationsstellung festgestellt werden. Dies korrelierte ebenfalls mit der Anzahl der Vortherapien, die mit zunehmendem Alter abnahm.

Dabei verhielten sich Komplikationen in allen 3 Altersgruppen gleich.

Ein Zusammenhang zwischen Ablation und den Tumormarkern konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht eindeutig dokumentiert werden. Daher wurden die Ergebnisse der Literatur mit in die Betrachtungen einbezogen. Dabei wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die MR-gesteuerte Laserinduzierte Thermotherapie stellt sich also als eine adäquate Therapieform dar, deren Vorteil zum einen in ihrer schonenden Durchführung und der geringen Komplikationsrate liegt, zum anderen sticht sie durch eine kurze Liegezeit im Hinblick auf die Ökonomie des Verfahrens hervor. Somit wird der Patient in seiner Lebensqualität minimal einschränkt.

Auch die Indikationsstellung zur LITT muss dieser als eine Stärke zugeschrieben werden, da z.B. TNM-Klassifikationen keine Voraussetzung darstellt.

Sollten sich solitäre Rezidivmetastasen bilden, kann die LITT wiederholt werden. Durch die Lokalanästhesie ist der Patient bei vollem Bewusstsein und muss sich den Strapazen und Risiken einer Vollnarkose nicht aussetzen, deshalb kann sie unter Umständen auch bei multimorbiden Patienten angewendet werden.

Der kurative Ansatz der Therapie rückt in den Kliniken immer mehr in den Vordergrund und erzielt gute Ergebnisse, die sich mit anderen Verfahren messen können.

Es ist anzunehmen, dass die LITT in Zukunft ein wichtiger Baustein in der multimodalen Therapie bei der Behandlung von Lebertumoren darstellt.



## 8. Literaturverzeichnis

1. [Medicine-Worldwide](#), Das kolorektale Karzinom, [2002](#)
2. [Adelhard K](#), Tumorregister München, [5.12.1995](#)
3. [D.M.Parkin et al](#), European Journal of Cancer [37](#): [S4-S66](#), [2001](#)
4. [L.H.Sorbin, Ch.Wittekind\(eds.\)](#): TNM Classification of Malignant Tumours  
[5.edition](#), Wiley-Liss, Inc; [1997](#)
5. [H.Bläker, W.J.Hofmann, d.Theuer, H.F.Otto](#): Pathohistologische Befunde bei  
Lebermetastasen, Radiologe [41](#): [1-7](#); [2001](#)
6. [Weiß.L, Grundmann.E, Torhorst.J](#): Haematogenous metastatic patterns in colonic  
carcinoma: an analysis of 1541 necropsies, J-Pathol [150](#): [195-203](#), [1986](#)
7. [Viadana.E, Bross.IDJ, Pickren.JW](#): The metastatic spread of cancer of the digestive  
system in man. Oncology; [35](#): [114-126](#), [1978](#)
8. [Bross.IDJ, Blumenson.LE](#): Metastatic sites that produce generalized cancer:  
identification and kinetics of generalizing sites. Fundamental aspects of  
metastasis. Edited by Weiss L Amsterdam, North-Holland, [359-375](#), [1976](#)
9. [Chandra.RS, Stocker.JT](#): The liver, gallbladder, and biliary tract. Pediatric  
pathology, Vol II pp [753-774](#), [1992](#)
10. [Craig.JR, Peters.RL, Edmondson.HA](#): Tumors of liver and intrahepatic bile  
ducts. Atlas of tumor pathology. Sec Ser, Fasc 26. Armed Forces Institute of  
Pathology, Washington, DC, [1989](#)
11. [Nizze.H, Hebecker.R, Strohpaß.G, Putzke.H, Barten.M, Kächenmeister.A](#): Primäre  
und sekundäre maligne Lebertumoren in Autopsie, Biopsie und  
Zytologie: Häufigkeit und differentialdiagnostische Probleme. Verh Dtsch Ges  
Path [79](#): [137-143](#); [1995](#)
12. [Hiroshi.I, Yutaka.M, M.D., Ryo.S, Mitsuru.K, et.al.](#): A Study of Factors Influencing  
Prognosis After Resection of Hepatic Metastases From Colorectal and Gastric  
Carcinoma Am J Gastroent, Vol.96 [11](#): [3178-3184](#), [2001](#)

13. [Doci.R,Gennari.L,Bignami.P,et.al.](#):One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: Analysis of prognostic determinants.Br J Surg [78:797-801;1991](#)
14. [Cobourn.CS,Makowa.L,Langer.B,et.al.](#)Examinations of patient selection and outcome for hepatic resection for metastatic diseaseSurg Gynecol Obstet [165:239-46;1987](#)
15. [Elias.D,Cavalcanti.A,Sabourin.JC,et.al.](#)Resection of liver metastases from colorectal cancer:The real impact of the surgical margin.Eur Surg Oncol [24:174-9;1998](#)
16. [Hess.V,Biedermann.B,Herrmann.R](#)Prinzipien der ChemotherapieSchweiz Med Forum [431081-8510'2001](#)
17. [Pizzo.PA](#)Fever in immunocompromised patientsEngl J Med [341893-9001999](#)
18. [Finberg.W,Talcott.JA](#)Fever and neutropenia—how to use a new treatment strategy N Engl J Med [341362-31999](#)
19. [Freifeld.A, Marchigani.D, Walsh.T,et.al](#)A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapyN Engl J Med [341305-111999](#)
20. [Korn.WV,Cometta.A,et.al](#)Oral versus intravenous empirical antibiotic therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapyN Engl J Med [341312-81999](#)
21. [Del Mastro.L,Venturini.M,et.al](#)Randomized Phase III Trial evaluating the role of Erythropoetin in the Prevention of Chemotherapy-induced AnemiaJ Clin Oncol [152715-211997](#)
22. [Gralla.RJ,Osoba.D,Kris.MG,Kirkbride.P,Ilesketh.PJ,et.al](#)Recommendations for the use of antiemetics:evidens-based,clinical practice guidelines J Clin Oncol [172971-941999](#)
23. [Thomas.J.Vogl,Mack.MG,Roggan.A](#)Magnetresonanztomographisch gesteuerte Laserinduzierte Thermotherapie von LebermetastasenDtsch Ärzteblatt [372039-442000](#)

24. [Stroszczynski.C](#) [Aufbau der LITT](#) [www.rrk.de](#) [2001](#)
25. [Knappe.V](#), [Roggan.A](#), [Glotz.M](#), [Müller.M](#), et.al [New flexible Applicators for Laser-induced Thermotherapy](#) [Med.Laser Appl](#) [16](#) [73-80](#) [2001](#)
26. [Frank.F](#), [Hessel.S](#) [Technische Voraussetzungen für die interstitielle Thermotheapie mit dem Nd:YAG-Laser](#) [Lasermedizin](#) [10](#) [36-40](#) [1990](#)
27. [Matthewson.K](#), [Colderidge-Smith.P](#), [Sullivan.JP](#), [Northfield.TC](#) [Biological effects of intrahepatic Nd:YAG-Laser photokoagulation in rats](#) [Gastroenterology](#) [93](#) [543-550](#) [1987](#)
28. [Wyman.DR](#), [Wehlen.WM](#) [Interstitial laser photokoagulation: Nd:YAG 1064 nm optical fiber source compared to point heat source](#) [Laser Surg Med](#) [12](#) [659](#) [1994](#)
29. [Vogl.T](#), [Mack.M](#), [Straub.R](#), [Zangos.S](#), et.al [Thermische Ablation von Lebermetastasen: Aktueller Stand und Perspektiven](#) [Radiologe](#) [41](#) [49-55](#) [2001](#)
30. [Filler.TJ](#), [Bremer.C](#), [Peuker.ET](#), [Bankert.J](#), [Kreft.G](#), [Reimer.P](#) [Pathomorphologie der Laserinduzierten interstitiellen Tumor-Thermotheapie an der Leber](#) [Radiologe](#) [41](#) [181-186](#) [2001](#)
31. [Lehnert.T](#), [Golling.M](#) [Indikation und Ergebnisse der Lebermetastasenresektion](#) [Radiologe](#) [41](#) [40-48](#) [2001](#)
32. [Nordlinger.B](#), [Guiguet.M](#), [Vaillant.JC](#), [Balladur.P](#), [Boudjema.K](#), et.al [Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients](#) [Association Francaise de Chirurgie, Cancer](#) [77](#) [1254-1262](#) [1996](#)
33. [Fong.Y](#), [Fortner.J](#), [Sun.RL](#), [Brennan.MF](#), [Blumgart.LH](#) [Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases](#) [Ann Surg](#) [230](#) [309-318](#)
34. [Isbert.C](#), [Roggan.A](#), [Ritz.JP](#), [Müller.G](#), [Buhr.HJ](#), [Lehmann.KS](#), [Germer](#) [Laser-induced thermotheapie: Intra- and extralesionary recurrence after incomplete destruction of experimental liver metastasis](#) [Surg Endosc](#) [15](#) [1320-26](#) [2001](#)

35. Albrecht.D, Germer.C, Isbert.C, Roggan.A, Ritz.J, Buhr.HJ Die laserinduzierte  
Thermotherapie als neues Behandlungskonzept für maligne Lebertumore –  
Ergebnisse einer klinischen Studie Endoskopie heute [1145-1461997](#)
36. Isbert.C, Germer.CT, Albrecht.D, Schilling.A, Heiniche.A, Roggan.A, Buhr.HJ Kontrast  
mittelgestützte MRT als Monitoring-Verfahren des Follow up nach  
laserinduzierter Thermotherapie (LITT) zur Behandlung von  
Lebermalignomen – eine experimentelle Korrelationsanalyse in vivo Endoskopie  
heute [1146-481997](#)
37. Vogl.TJ, Straub.R, Eichler.K, Woitaschek.D, Mack.MG Moderne Alternativen zur  
Metastasenresektion-MR-gesteuerte Laser-induzierte Thermotherapie (LITT)  
und andere lokal ablativ Verfahren Ther Umsch [Bd 5812718-7252001](#)
38. Siperstein.A, Garland.A, Engle.K Local recurrence after laproscopic radiofrequency  
thermal ablation of hepatic tumors Ann Surg Oncol [7106-1132000](#)
39. Curley.S, Izzo.F, Delrio.P, et.al Radiofrequency ablation of unrectable primary and  
metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients Ann Surg [230\(1\)1-81999](#)
40. Lee.FT, Mahavi.DM, Chosy.SG, et.al Hepatic cryosurgery with intraoperative US  
Guidance Radiology [202624-321997](#)
41. Weaver.ML, Ashton.JG, Zemel.R Treatment of colorectal liver metastases by  
cryotherapy Semin Surg Oncol [14163-701998](#)
42. Brewer.WH, Austin.RS, Capps.GW, Neifeld.JP Intraoperative Monitoring and  
postoperative Imaging of Hepatic Cryosurgery Semin in Surg Oncol [14129-551998](#)
43. Bhattacharya.S, Davidson.B, Dhillon.AP Blood supply of early hepatocellular  
carcinoma Semin Liver Dis [15390-4011995](#)
44. Zangos.S, Gille.T, Eichler.K, Engelmann.K, et.al Transarterielle Chemoembolisation  
bei hepatozellulären Karzinomen: Technik, Indikationsstellung,  
Ergebnisse Radiologe [41906-9142001](#)
45. Kennedy.KA, Rockwell.S, Sartorelli.AC Preferential activation of mitomycin C to  
cytotoxic tumor cells Cancer Res [402356-23601980](#)

46. Raoul.JL, Heresbach.D, Bretagne.JF, et.al. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin *Cancer* **70**585-590 1992
47. Zangos.S, Mack.MG, Straub.R, Engelmann.K, et.al. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) von Lebermetastasen *Radiologe* **41**184-90 2001
48. Ebara.M, Kita.K, Suigiura.N, Yoshikawa.M, Fukuda.H, Otho.M Therapeutic effect of percutaneous ethanol injection on small hepatocellular carcinoma: evaluation with CT *Radiology* **195**371-377 1995
49. Hyodoh.H, Furuse.M, Kawamoto.C, Isoda.N, Ido.K, Saito.K Microwave coagulation therapy: ex vivo comparison of MR imaging and histopathology *JMRI* **11**168-173 2000
50. Honda.N, Guo.Q, Uchida.H, Ohishi.H, Hiasa.Y Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors: an alternative to percutaneous ethanol injection therapy *Radiology* **190**53-57 1994
51. Ohnishi.K, Ohyama.N, Ito.S, Fujiwara.K Small hepatocellular carcinoma: treatment with US-guided intratumoral injection of acetic acid *Radiology* **193**747-752 1994
52. Kopecky.KK, Yang.R, Sanghvi.NT, Rescorla.FJ Liver tumor ablation with high intensity focused ultrasound *Semin Intervent Radiol* **10**125-131 1993
53. Unger.EC, Stopeck.AT, Akporiaye.ET, Harris.DT, Hersh.EM Human gene therapy treatment of melanoma: CT-guided interstitial injection *Radiology* **197**278 1995
54. Gellermann.J, Wust.P, Stalling.D, Tilly.W, Nadobny.J, Seebass.M, Deuflhard.P, Felix.R, Budach.V First clinical experiences with the hyperthermia planning system Hyperplan *16th Annual Meeting of the ESHO April 2-5 Book of abstracts* **79** 1997
55. Oleson.JR, Samulski.TV, Leopold.KA, Clegg.ST, et.al Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: implications for thermal goals of treatment *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys* **25**(2):289-97 1993
56. Wust.P, Gellermann.J, Rau.B, Löffel.J, Speidel.A, Stahl.H, Riess.H, Vogl.TJ, Felix.R, Schlag.PM Hyperthermia in Multimodal Therapy of Advanced Rectal Carcinomas *Recent Results in Cancer Research* **142**281-309 1996

57. Overgaard J The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy Int J Radiat Oncol Biol Phys [16535-5491989](#)
58. Meyer JL The clinical efficacy of localized hyperthermia Cancer Res [444745-47511984](#)
59. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Csataing D, Majno P, Engerran L Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neo-adjuvant chemotherapy Ann Surg [224509-522](#)
60. Lehnert T, Otto G, Herfarth C Therapeutic modalities and prognostic factors in primary and secondary liver tumors World J Surg [19252-2631995](#)
61. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, Starzl TE, Hafner GH Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors Surgery [116703-7101994](#)
62. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F, Bonalumi MG Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer Br J Surg [82377-3811995](#)
63. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, Maclean BJ, Foster JH, Daly JM, Fitzherbert D Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence Surgery [100278-2841986](#)
64. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger BL Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases Association Francaise de Chirurgie Br J Surg [84977-9801997](#)
65. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer World J Surg [22399-4041998](#)
66. Rees M, Plant G, Bygrave Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer Br J Surg [841136-11401997](#)
67. Puls R, Hosten N, Stroszczynski C, Kreißig R, Gaffke G, Felix R Laserinduzierte Thermotherapie (LITT): Anwendung runder und spitzer Laser-applikatorsysteme—erste Ergebnisse RöFo [173263-2652001](#)

68. Hosten.N, Kreissig.R, Puls.R, Amthauer.H, Beier.J, Rohlfing.T, Stroszczynski.C, Herbel.A, Lemke.AJ, Felix.R Fusion of CT and PET data: methods and clinical relevance planning laser-induced thermotherapy of liver metastases *RöFo* [172](#)630-635 [2000](#)
69. Reither.K, Wacker.F, Ritz.JP, Isbert.C, Germer.CT, Roggan.A, Wendt.M, Wolf.KJ Laser-induced thermotherapy (LITT) for liver metastasis in an open 0.2 T MRIRöFo [172](#)175-178 [2000](#)
70. Chung.YC, Duerk.JL, Shankaranarayanan.A, Hampke.M, Merkle.EM, Lewin.JS Temperature measurement using echo-shifted FLASH at low field for interventional MRIJ Magn Imaging [9](#)138-145 [1999](#)
71. Lang.H, Nussbaum.KT, Weimann.A, Raab.R Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine hepatic metastases *Chirurg* [70](#)439-446 [1999](#)
72. Scheele.J, Stangl.R, Altendorf-Hofmann.A, Gall.FP Indicators of prognosis after hepatic resection of colorectal secondaries *Surg* [110](#)13-29 [1991](#)
73. Fong.Y, Cohen.AM, Fortner.G, et.al Liver resection for colorectal metastases *J Clin Oncol* [15](#)938-946 [1997](#)
74. Scheele.J, Stangl.R, Altendorf-Hofmann.A, Paul.M Resection of colorectal liver metastases *World J Surg* [19](#)59-71 [1994](#)
75. Stroszczynski.C, Gretschel.S, Gaffke.G, Puls.R, Kretschmar.A, Hosten.N, Schlag.PM, Felix.R Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) bei malignen Lebertumoren: Evaluation der sonographischen Prozesskontrolle *Ultraschall Med* [2002](#)
76. Posner.MR, Mayer.RJ The use of serologie tumor markers in gastrointestinal malignancies *Hematol/Oncol Clin N Ann* [8](#)533-553 [1994](#)
77. Lamerz.R, Stieber.P Tumormarker *Onkologe* [4](#)1067-1076 [1998](#)
78. Lamerz.R, Stieber.P, Borlinghaus.P, Schmid.L Tumormarker Manual Gastrointestinale Tumoren [1](#)43-49 [2001](#)
79. Lamerz.R CA 19-9 Thomas.L Labor und Diagnose [5.](#)Auflage TH-Books Verlagsgesellschaft mbH Frankfurt/Main [966-969](#) [1998](#)
80. Nordlinger,B Nordlinger-Score *Cancer* [77](#)1254-62 [1996](#)

81. Sturm.JW,Keese.MA,Bönnhoff,Wüstner.M,Post.S Lokal ablative Therapien des hepatozellulären Karzinoms *Onkologie* **24**(suppl5)35-452001
82. Pearson.AS,Izzo.F,Fleming.RY,Ellis,Delrio.P,Roh.MS,Granchi.J,Curley.SA Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies *Am J Surg* **178**592-5991999
83. Yedibela.S,Reck.T,Hohenberger.W Resektion von Lebermetastasen-Ziel,Zeitpunkt und Ergebnisse *Ther Umsch* **58**12713-172001
84. Zaffroni.N,Fiorentini.G,De Giorgi.U Hyperthermia and hypoxia: new developments in anticancer chemotherapy *Eur J Surg Oncol* **27**340-22001
85. Cavaliere.R,Ciocatto.EC,Giovannella.BC,et.al Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies *Cancer* **20**1351-811967
86. Eichler.K,Mack.MG,Straub.R,Engelmann.K,Zangos.S,Woitaschek.D,Vogl.TJ Oligonoduläres hepatozelluläres Karzinom (HCC):MR-gesteuerte Laserinduzierte Thermotheapie (LITT) *Radiologe* **4**1915-222000
87. Rossi.S,Di Stasi.M,Buscarini.E,et.al Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer *AJR* **167**759-681996
88. Kanematsu.T,Matsumata.T,Shirabe.K A comparative study of hepatic resection and transcatheter arterial embolization for the treatment of primary hepatocellular carcinoma *Cancer* **71**2181-861993
89. Pacella.CM,Bizzarri.G,Cecconi.P,et.al Hepatocellular carcinoma: long-term results of combined treatment with laser thermal ablation and transcatheter arterial chemoembolisation *Radiology* **219**669-6782001
90. Ritz.JP,Isbert.C,Roggan.A,Germer.CT,Albrecht.D,Buhr.HJ Dosimetrie thermischer Laseranwendungen zur Behandlung von Lebertumoren-Korrelation optischer Gewebeparameter mit der in-vivo-Temperaturverteilung bei VX-2-Tumoren und gesundem Lebergewebe *Langenbecks Arch Chir Suppl II* **144**5-471998
91. Semelka.RC,Hussain.SM,Marcos.HB,Woosley.JT Perilesional Enhancement of Hepatic Metastases: Correlation between MR Imaging and Histopathologic Findings-Intial Observations *Radiology* **215**89-942000



92. Köhne.C.H,Cunningham.D,Di Costanzo.F,Glimelius.B,et.alClinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patientsAnn of Oncol13308-172002
93. Mack.MG,Straub.R,Eichler.K,Engelmann.K,Zangos.S,Roggan.A,et.alPercutaneous MR Imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastasesAbdom Imaging26369-742001
94. Fiedler.VU,Schwarzmaier.HJ,Eickmeyer.F,Müller.FP,Schoepp.C,Verreet.RPLaser-induced interstitial thermotherapy of liver metastases in an interventional 0,5 Tesla MRI system:Technique and first clinical experiencesJ of MRI13729-372001
95. Vogl.TJ,Eichler.K,Straub.R,Engelmann.K,Zangos.S,Woitaschek.D,Böttger.M,Mack.MGLaser-induced thermotherapy of malignant liver tumors:general principals, equipment(s), procedure(s)–side effects, complications and resultsEur J of Ultrasound13117-1272001
96. Wust.P,Seebass.M,Nadobny.J,et.alSimulation studies promote technological development of radiofrequency phased array hyperthermiaInt J Hyperthermia12477-941996
97. Gellermann.J,Wust.P,Stalling.D,Seebass.M,et.alClinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplanInt J Radia Oncol Biol Phys4741145-562000

## 9. Abkürzungen

<b>Abb.</b>	<b>Abbildung</b>
<b>AFP</b>	<b><math>\alpha</math>-fetoprotein</b>
<b>CEA</b>	<b>Karzinoembryonales Antigen</b>
<b>d</b>	<b>Tage</b>
<b>FLASH</b>	<b>Fast lowangle shot sequenz</b>
<b>HCC</b>	<b>Hepatozelluläres Karzinom</b>
<b>HWZ</b>	<b>Halbwertszeit</b>
<b>k.A.:</b>	<b>keine Angabe</b>
<b>LITT</b>	<b>Laserinduzierte Thermotherapie</b>
<b>MRI</b>	<b>Magnet-Resonance-Imaging</b>
<b>MRT</b>	<b>Magnet-Resonanztomographie</b>
<b>PET-Daten:</b>	<b>Positron emission tomography-Daten</b>
<b>RF</b>	<b>Radiofrequenz</b>
<b>Tab.</b>	<b>Tabelle</b>
<b>TACE</b>	<b>Transarterielle Chemoembolisation</b>
<b>TM</b>	<b>Tumormarker</b>
<b>W</b>	<b>Watt</b>

## 10. Lebenslauf

<b>Name</b>	<b>Ernst</b>
<b>Vorname</b>	<b>Sandra</b>
<b>Geburtsdatum</b>	<b>02.12.1972</b>
<b>Geburtsort</b>	<b>Berlin</b>
<b>Wohnort</b>	<b>Gartenstraße12;13088 Berlin</b>
<b>Familienstand</b>	<b>Verheiratet</b>
<b>Ehemann</b>	<b>Dr.med.J.Schmidt</b>
<b>Eltern</b>	<b>Lothar Ernst</b>
	<b>Germana Grehn</b>
<b>Geschwister</b>	<b>Andre´Ernst</b>
<b>Werdegang</b>	
<b>1979-89</b>	<b>Absolvierung der Oberschule in Berlin-Weißensee</b>
<b>1989-91</b>	<b>Abschluß des Abiturs an der Erweiterten Oberschule Weißensee</b>
<b>1991-92</b>	<b>Stugium der Kommunikationswissenschaft an der Hochschule Essen</b>
<b>1992-93</b>	<b>Ausbildung zur mediz. Masseurin und Bademeisterin in Berlin-Buch</b>
<b>1993-2000</b>	<b>Angestellte im Humboldt-Krankenhaus Berlin Tegel</b>
<b>Seit 1998</b>	<b>Studentin der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin</b>

## **11. Danksagung**

**Meinen aufrichtigen Dank möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. Ch. Stroszczyński und dem gesamten Team der diagnostischen und interventionellen Radiologie in der Robert-Rössle-Klinik für die hervorragende Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit aussprechen. Für jede Frage und jedes Problem gab es stets ein offenes Ohr und immer eine Lösung.**

**Weiterhin gilt mein Dank meinen Doktorandenkollegen, die mir mit Ratschlägen zur Organisation und Gestaltung einer solchen Arbeit Zeit und Mühe erspart haben. Auch ihnen wünsche ich Erfolg und Schaffenskraft zur Vollendung ihrer Arbeiten.**

**Bei Dr. J. Schmidt möchte ich mich herzlichst bedanken, dessen Hinweise mich stets auf den richtigen Weg brachten und der mir mit seinen aufmunternden Worten immer wieder neue Kraft gab.**

**Ein weiteres Dankeschön gilt meinen Eltern für die großzügige Unterstützung, die ich von ihnen erfuhr.**

**Nicht zuletzt will ich allen Freunden und Frau C. Suschowk danken, die mir privat stets zur Seite gestanden haben, mir den Rücken freihielten, damit ich mich auf diese Arbeit konzentrieren konnte.**

**Vielen Dank**

**Sandra Ernst**

**Berlin, September 2002**

## **Erklärung an Eides Statt**

**Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass die dem Fachbereich Humanmedizin der Humboldt-Universität zu Berlin eingereichte Dissertation mit dem Titel:**

**„Ergebnisse der Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) in der Behandlung von Lebertumoren“**

**in der Klinik für Strahlenheilkunde**

**Campus Buch;Robert-Rössle-Klinik,**

**Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie,**

**unter der Betreuung und Anleitung von**

**PD Dr.med.C.Stroszczyński**

**von mir, ohne sonstige Hilfe verfasst und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel verwendet wurden.**

**Berlin, September 2002**

**Sandra Ernst**